

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1920-1921. — N° 136

Etude Clinique sur les Accidents graves de la Sérothérapie Antiméningococcique

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 20 Janvier 1921

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jacques BOISSAU

Né le 9 Juillet 1890, à Montlignon (Seine-et-Oise)



LYON

Imprimerie du SUD-EST

JEAN DEPRELLE, ÉDITEUR

3, Avenue de la Bibliothèque, 3

1921

Etude Clinique sur les Accidents graves de la Sérothérapie Antiméningococcique

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 20 Janvier 1921

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jacques BOISSAU

Né le 9 Juillet 1890, à Montlignon (Seine-et-Oise)



LYON

—
Imprimerie du SUD-EST

JEAN DEPRELLE, ÉDITEUR
3, Avenue de la Bibliothèque, 3

—
1921

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ..... DOYEN
J. LEPINE..... ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, SOULIER, CAZENEUVE,
BEAUVISAGE, LACASSAGNE, TESTUT, POLLOSSON (M).

PROFESSEURS

Cliniques médicales	{	MM. TEISSIER
Cliniques chirurgicales	{	ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements.....		BARD
Clinique ophtalmologique		TIXIER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		BERARD
Clinique neurologique et psychiatrique.....		FABRE
Clinique des maladies des enfants.....		ROLLET
Clinique des maladies des femmes.....		NICOLAS
Clinique d'oto-rhino-laryngologie		LEPINE (J.)
Clinique des des maladies des voies urinaires.....		WEILL
Clinique chirurgicale des maladies des enfants.....		POLLOSSON (A.)
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....		LANNOIS
Chimie biologique		ROCHET
Chimie organique et Toxicologie.....		NOVE-JOSSERAND
Matière médicale et Botanique.....		CLUZET
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....		HUGOUNENQ
Anatomie		MOREL
Anatomie générale et Histologie.....		MOREAU
Physiologie		GUIART
Pathologie interne		LATARGET
Pathologie et Thérapeutiques générales.....		POLICART
Anatomie pathologique		DOYON
Médecine opératoire		COLLET
Médecine expérimentale et comparée.....		MOURIQUAND
Médecine légale		PAVIOT
Hygiène		VILLARD
Thérapeutique		ARLONG (F.)
Pharmacologie		ETIENNE MARTIN
		COURMONT (P.)
		PIC
		FLORENCE

PROFESSEURS ADJOINTS

Pathologie externe	VALLAS
Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN

CHARGES DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale	BARRAL
Accouchements	COMMANDEUR
Embryologie	HOVELACQUE
Anatomie topographique	PATEL
Botanique.....	BRETIN
Urologie	GAYET
Stomatologie	TELLIER

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BARRAL	CADE	COTTE	CORDIER
COMMANDEUR	GUILLEMAND	PUROUX	ROUBIER
NOGIER	GARIN	HOVELACQUE	FAVRE
BRETIN	SAVY	TRILLAT	MURARD
LERICHE	FROMENT	SARVONAT	BONNET
THEVENOT (Léon)	THEVENOT (Lucien)	FLORENCE	GRAVIER, chargé des
TAVERNIER	PIERY	ROCHAIX	fonctions

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. MOURIQUAND, Président ; COLLET, Assesseur
MM. CADE et ROUBIER, Agrégés

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE ET DE MA MÈRE

A LA MÉMOIRE DE MES FRÈRES

A MA FEMME

A MA FILLE

A MES FRÈRES, A MA SŒUR

A MES BEAUX-PARENTS

A MES BEAUX-FRÈRES, A MA BELLE-SŒUR

MEIS ET AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR MOURIQUAND

Qu'il veuille bien agréer
mes plus sincères remercie-
ments pour le grand honneur
qu'il m'a fait en acceptant la
présidence de cette thèse.

A MES JUGES

A LA MÉMOIRE DE
MONSIEUR LE MÉDECIN INSPECTEUR SIMONIN

En reconnaissance de la
grande bonté qu'il m'a témoi-
gnée en des heures doulou-
reuses.

A MES MAÎTRES
DES FACULTÉS DE MÉDECINE DE PARIS ET DE LYON

A MONSIEUR LE DOCTEUR PÉHU

MÉDECIN DES HÔPITAUX DE LYON
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Je le prie de bien vouloir
accepter cette dédicace en té-
moignage de ma profonde re-
connaissance pour le bienveil-
lant accueil qu'il me fit
toujours dans son service et
les conseils qu'il ne cessa de
me prodiguer après m'avoir
inspiré le sujet de cette thèse.

A LA MÉMOIRE DE MES CAMARADES
ET DE MES COMPAGNONS D'ARMES
TOMBÉS AU CHAMP D'HONNEUR

A MONSIEUR LE COMMANDANT CHEVOJON

A MONSIEUR LE DOCTEUR GEORGES BAUDET

A MES CHEFS ET AMIS

DU 43^e RÉGIMENT D'INFANTERIE

En souvenir des longs mois
de guerre que nous avons pas-
sés ensemble.

INTRODUCTION

I. — Le traitement de la méningite cérébro-spinale aiguë à méningocoques n'est devenu vraiment rationnel et efficace que depuis la découverte du sérum antiméningococcique par Flexner (Etats-Unis, 1905), Kolle et Wassermann (Allemagne, 1906) et Dopter (France, 1907). Ces auteurs en immunisant des chevaux avec des cultures tuées ou vivantes de méningocoques ou avec un mélange de cultures et de toxines, obtinrent le sérum qui, introduit dans l'organisme, produit des effets vraiment impressionnants puisque la mortalité par méningite cérébro-spinale, qui était de 60 à 70 % avant la découverte du sérum, est actuellement tombée, d'après M. Dopter, à 20, 15 et même parfois 10 %.

Malheureusement le traitement par le sérum entraîne parfois des accidents. Ces accidents ont une gravité variable : ils vont des banales éruptions cutanées à des phénomènes nerveux, cardiovasculaires et respiratoires beaucoup plus impressionnants pouvant aboutir à la mort. Ils sont assez rares : comme le disent MM. Lesné et Ch. Richet fils « Si la sérothérapie a provoqué quelques accidents, c'est par milliers que se chiffrent les malades qu'elle a sauvés » et il serait tout à fait illogique de limiter les applications de la sérothérapie parce qu'elle

peut, dans certains cas, provoquer des accidents graves. Il n'en est pas moins vrai que c'est justement parce que le traitement par le sérum est le seul efficace et que le médecin doit l'appliquer, que celui-ci ne doit pas ignorer les accidents sévères qui peuvent se produire lorsqu'il l'emploie ; il doit les connaître et pour cela en avoir une idée aussi nette que possible : les connaissant, il pourra les prévoir, les empêcher peut-être et lutter aussi efficacement que possible contre eux lorsqu'ils se produiront.

II. — Les accidents de la sérothérapie antiméningococcique ont été signalés ou étudiés par de nombreux auteurs. L'ouvrage le plus complet sur la question et la thèse de M. Dubosc sur « *les accidents de la sérothérapie antiméningococcique* » (Paris 1911) et il semblerait qu'il y ait, après cette étude, peu de choses à dire sur le sujet. Toutefois, à l'époque où parut la thèse de M. Dubosc, la sérothérapie intra-veineuse n'était pas encore entrée dans la pratique courante. Or, nous savons que des accidents très dramatiques peuvent se produire à la suite d'une injection intra-veineuse de sérum antiméningococcique. D'autre part, M. Dubosc insiste surtout, dans son ouvrage, sur la pathogénie des accidents et établit un rapport étroit entre cette pathogénie et leur gravité. Or, comme nous le verrons au cours de notre étude, d'une part la gravité d'un accident n'est pas toujours fonction de sa pathogénie et d'autre part le mécanisme des accidents de la sérothérapie antiméningococcique est parfois fort complexe et ne nous semble pas permettre l'établissement d'une classification.

III. — Il nous a donc semblé qu'une étude basée uni-

quement sur une classification clinique des accidents, sur leurs caractères particuliers et sur leur évolution pourrait apporter quelques clartés à la question fort complexe des accidents graves de la sérothérapie antiméningococcique. Nous laisserons de côté les accidents bénins. Ils ont été étudiés par de nombreux auteurs, entre autres M. Currie. (*Réactions anormales au sérum de cheval au cours du traitement de la méningite cérébro-spinale*. Journal of hygiene 1908). Ils sont caractérisés par des exanthèmes, de la fièvre, des arthralgies, de l'albuminurie, durent peu et peuvent se produire du reste avec n'importe quel autre sérum que le sérum antiméningococcique. Nous n'aurons en vue, dans notre étude, que les accidents graves provoqués soit par la sérothérapie intra-rachidienne, soit par la sérothérapie intra-veineuse.

Nous diviserons ces accidents en deux groupes : accidents méningés et accidents généraux du type Portier-Richet. Nous étudierons successivement ces deux groupes et ne faisant qu'effleurer leur pathogénie qui nous paraît assez incertaine, nous insisterons principalement sur leurs caractères cliniques. Enfin, notre dernier chapitre sera consacré à la prophylaxie et au traitement des accidents graves de la sérothérapie antiméningococcique.

Tel est le but de notre étude, étude inspirée par notre Maître, Monsieur le Docteur Péhu, à qui nous tenons à adresser ici tous nos remerciements pour les conseils éclairés qu'il nous a donnés et l'inlassable bienveillance qu'il nous a toujours témoignée.

CHAPITRE PREMIER

LE GROUPE DES ACCIDENTS MÉNINGÉS

Ce groupe est caractérisé par l'apparition plus ou moins précoce de phénomènes méningés pouvant revêtir des formes un peu différentes :

- a) Phénomènes méningés simples.
- b) Phénomènes méningés accompagnés d'exanthème sérique.
- c) Phénomènes méningés complexes.

§ I. — PHÉNOMÈNES MÉNINGÉS SIMPLES

Depuis plusieurs années déjà, il a été établi que l'introduction dans les espaces sous arachnoïdiens lombaires, d'une substance quelconque, détermine facilement des phénomènes d'« irritation » méningée susceptibles d'amener une modification cellulaire ou chimique du liquide céphalo-rachidien et même de déterminer l'apparition de symptômes méningés.

MM. Pautrier et Simon publièrent en 1907, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, l'observation d'un malade chez qui l'injection intra-rachidienne d'une solution de stovaïne détermina des phénomènes méningés

intenses et passagers avec une réaction polynucléaire très abondante.

Les années suivantes, MM. Sicard et Salin établirent que les injections d'un liquide quelconque dans les espaces sous-arachnoïdiens produisent facilement de l'irritation méningée. Cherchant à produire un trouble de la perméabilité méningée, dans un but thérapeutique, chez des sujets à cavité rachidienne normale, ils ont mis en évidence les phénomènes suivants :

1° Une simple injection d'eau chlorurée à 8 o/oo, même à la dose de 3 à 4 c. c. provoque un ébranlement méningé tel que, 6 à 8 heures après l'injection, le liquide céphalo-rachdien, trouble, donne, après centrifugation, un culot puriforme de polynucléaires. Cette poussée polynucléaire fait place petit à petit à un lymphocytose pouvant persister deux mois.

2° Remplaçant l'eau chlorurée par le *sérum antiméningococcique*, MM. Sicard et Salin ont constaté que, même au taux peu élevé de 10 à 15 c. c., les injections sériques rachidiennes sont très mal supportées. On observe une réaction méningée (élévation thermique de 1 à 2°, céphalée, ébauche de Kernig, nausées, douleurs dans les membres inférieurs) apparaissant deux à trois heures après l'injection, ayant son maximum d'acuité vers la cinquième ou la sixième heure et disparaissant, en général, en quarante-huit heures. « La ponction lombaire permettait déjà, trois à quatre heures après l'injection rachidienne, de constater une abondante polynucléose avec un liquide souvent louche ou opalescent, puriforme, selon l'expression de Widal, polynucléose qui progressivement cédait la place à la lymphocytose.

Celle-ci pouvait persister pendant plus de deux mois. »

D'autre part il a été établi que l'injection intra-rachidienne de *sérum humain* peut également provoquer ces phénomènes ; ils ont été constatés par M. Netter chez des malades atteints de poliomyélite et cet auteur écrit (1916) que l'introduction du sérum humain dans le canal rachidien amène régulièrement « une réaction inflammatoire des méninges ainsi qu'en témoignent les modifications du liquide céphalo-rachidien relevées à la ponction suivante. Le liquide est plus trouble. Il renferme de la fibrine. La teneur en albumine est accrue. La quantité d'éléments cellulaires est sensiblement augmentée et les leucocytes polynucléaires prédominent.

« Exceptionnellement nous avons vu ceux-ci assez nombreux pour produire un culot jaune purulent très appréciable, réalisant l'aspect de l'épanchement purulent aseptique bien étudié par Widal et ses élèves.

« Si plus habituellement cette méningite ne se traduit par aucun symptôme clinique, il peut arriver qu'elle s'accompagne de douleur rachidienne, d'hyperesthésie musculaire, de raideur de la nuque et du tronc, d'ascension de la température. »

MM. Sicard et Salin ont donné le nom de « méningite sérique » aux phénomènes méningés que nous venons d'étudier. La méningite sérique, qui se produit chez des sujets à cavité méningée normale, survient aussi chez des malades atteints de méningite cérébro-spinale. Chez eux, le syndrome méningé est plus typique encore, et il est très probable que l'inflammation méningée, créée déjà par la présence du méningocoque, facilite et aggrave les lésions dûes au sérum.

Les observations suivantes nous paraissent être des exemples typiques de cette méningite sérique :

OBSERVATION I. — Sicard et Salin. — Réactions méningées après sérothérapie rachidienne dans un cas de méningite cérébro-spinale. Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 28 juillet 1910. (*Résumée*). — R. C..., 40 ans, entre salle Saint-Thomas, le 27 mars 1910, pour une méningite cérébro-spinale aiguë à méningocoques nettement caractérisée.

27 mars. — Ponction lombaire : liquide louche, polynucléaires très déformés, méningocoques nombreux. Albumines rachidiennes très abondantes. Pas de glycose rachidien. Injection de 50 c. c. de sérum.

29. — Ponction lombaire : liquide moins louche ; 80 0/0 de polynucléaires, 20 0/0 de mononucléaires seulement, quelques rares lymphocytes, quelques méningocoques. *Dès ce jour, on différencie nettement deux types de polynucléaires, les uns intacts, non déformés, à noyaux réguliers ; les autres, les plus nombreux, déformés, à noyaux pycnotiques.* Forte quantité d'albumine rachidienne. Traces de glycose. Injection de 20 c. c. de sérum.

30. — Pas de grandes modifications. On note la présence d'un grand nombre de cellules endothéliales. Pas de glycose de liquide céphalo-rachidien. Pendant toute cette période, la température du malade a oscillé entre 38 et 39°, *mais l'injection de sérum a déterminé une hyperthermie notable, survenant quatre à cinq heures environ après l'injection, avec reprise des phénomènes généraux d'une façon très intense.*

2 avril. — Liquide plus clair 50 0/0 de polynucléaires, 50 0/0 de mononucléaires, lymphocytes assez nombreux, beaucoup de cellules endothéliales, des traces de glycose. Injection de 20 c. c. de sérum.

4. — Même formule. Ce jour-là, alors que la température n'a pas dépassé la veille 38°, *on pratique une injection de 10 c. c. de sérum. Trois heures après, la température monte à 39° 3 ; la céphalée est intense, le malade accuse une rachialgie très pénible. Ces phénomènes durent peu et huit heures après la température était redescendue à 37° 9.*

5. — Liquide beaucoup plus trouble. Polynucléaires très nombreux pour la plupart intacts. Un peu moins d'albumine que précédemment. Sucre : 0,20 environ. Etat général meilleur.

13. — Nouvelle injection de 20 c. c. de sérum légitimée par la persistance de symptômes méningés et d'une nouvelle élévation thermique. Liquide retiré : très clair ; nombreux lymphocytes, quelques polynucléaires, grandes cellules endothéliales nombreuses ; pas de méningocoques. Beaucoup d'albumine. Sucre 0,25 environ. *Quatre heures après l'injection apparaissent une céphalée extrêmement intense, des douleurs très vives dans les membres inférieurs et de la rachialgie. Le température s'élève et atteint 40°2 quatorze heures après l'injection. Progressivement tout rentre dans l'ordre et l'amélioration s'accroît.*

15. — Liquide trouble, teinté de jaune ; très nombreux polynucléaires intacts ; lymphocytes avec 7 à 8 0/0 d'éosinophiles et un certain nombre d'hématies.

28. — Liquide clair ; assez nombreux polynucléaires déformés à noyaux pycnotiques ; 60 0/0 de lymphocytes. Beaucoup d'albumine. Très peu de sucre. T. : 38° environ.

30 avril. — *Injection de 8 c. c. de sérum qui paraît nécessitée par une reprise thermique, 38°3, et une légère rechute méningée. Réaction générale très intense, plus violente encore que dans la dernière injection, bien que la température soit un peu moins élevée, 39°6 au lieu de 40°2. L'état général semble grave. Cette réaction dure 48 heures.*

1^{er} mai. — Ponction lombaire : Liquide très louche, franchement jaune, contenant de très nombreux polynucléaires et une grande proportion d'éosinophiles (20 0/0). Ces éosinophiles sont presque tous des polynucléaires. Quelques-uns semblent être des mononucléaires à granulations éosinophiles et il semble qu'il existe des formes de transition. Pas d'éosinophilie sanguine.

18 mai. — Le malade est cliniquement guéri. Le liquide est clair ; lymphocytose moyenne, albumine rachidienne encore assez abondante ; glycose rachidienne à peu près normale 0,45 par litre.

Cette observation est tout à fait caractéristique. Nous remarquons que du 27 au 30 mars chaque injection de sérum a provoqué chez le malade un hyperthermie notable survenant quelques heures après l'injection et accompagnée des phénomènes méningés intenses. Les 4, 13 et 30 avril, les injections de sérum provoquent des accidents analogues de plus en plus nettement en rapport avec elles. Si nous passons maintenant à l'examen du liquide céphalo-rachidien, nous voyons que, dès la deuxième injection, on différencie déjà des polynucléaires intacts et des polynucléaires déformés, puis la lymphocytose remplace petit à petit la polynucléose. Nous notons encore la teinte jaune (xanthochromie) du liquide les 15 avril et 1^{er} mai, indice de la présence de sérum non résorbé, et surtout la réapparition d'une quantité assez appréciable de glycosé à partir du 2 avril, malgré la persistance des accidents méningés. Le sucre augmente progressivement lors des ponctions suivantes : or, nous savons que si les accidents étaient dûs au méningocoque, il y aurait plutôt hypoglycorachie. Nous constatons du reste, également, la disparition très rapide des méningocoques, disparition contrastant avec les phénomènes morbides observés.

OBSERVATION II. — Sicard. — Méningite sérique et anaphylaxie après sérothérapie rachidienne. *Presse Médicale*, 26 novembre 1910.

Un jeune homme de 16 ans, atteint de méningite cérébro-spinale dûment contrôlée par l'examen bactériologique, reçoit, en quatre injections, 80 centimètres cubes de sérum de Dopter. Vers le 12^e jour, les phénomènes morbides paraissent céder et la convalescence s'affirmer, lorsque trois ou quatre

jours après, la température remonte à 38°2 et une céphalée légère apparaît de nouveau. *Une nouvelle injection de 20 centimètres cubes de sérum de Dopter est pratiquée* (le liquide était sorti limpide). *Le lendemain, la température dépassait 40°, l'état général était grave avec délire nocturne, mais sans arthralgies, sans érythèmes.* Une nouvelle ponction ramène un liquide très trouble dans lequel l'examen cytologique décèle *une grande richesse de polynucléaires intacts, sans méningocoques.* On ne renouvelle pas l'injection de sérum. Quarante-huit heures après, l'orage était terminé et la convalescence reprenait son cours normal.

Nous remarquons dans cette observation que la convalescence paraît s'affirmer lorsque, le malade ayant quelques troubles légers vraisemblablement dûs déjà à de la méningite sérique, on injecte 20 c. c. de sérum. Très rapidement se produit une rechute et cette rechute est due à la méningite sérique comme le prouve l'examen du liquide céphalo-rachidien.

OBSERVATION III. — P. Ménétrier et R. Mallet. — Méningite cérébro-spinale à méningocoques. Sérothérapie prolongée. Accidents d'intoxication sérique par intolérance ou anaphylaxie. Guérison. — Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 28 mai 1909. — (*Résumée*).

D... Jules, âgé de 11 mois, entre le 11 mars 1909, à la crèche de l'hôpital Tenon, avec des symptômes très nets de méningite cérébro-spinale.

13 mai. — Injection intra-rachidienne de 10 c. c. de sérum de Dopter.

14. — Légère amélioration.

15. — Injection de sérum : 8 c. c.

16 et 17. — Rechute légère. T. : 38°8.

19 au 22. — L'état général s'améliore et la température touche à la normale.

22. — Réapparition de la fièvre.

24. — T. : 39°5.

26. — T. : 40°,3. Pourtant l'état général est devenue meilleur et les symptômes méningés ont en parti disparu.

Pendant toute la période du 19 au 26 mars, on a injecté quotidiennement 8 c. c. de sérum. *Les ascensions thermiques semblent suivre l'injection de sérum, commençant environ trois heures après et atteignant leur maximum six heures plus tard environ.* De plus, l'injection est faite à quatre heures du soir et la mère a remarqué que, de quatre heures du soir jusqu'au milieu de la nuit, l'enfant est très agité.

27. — On suspend l'administration du sérum. L'agitation est moindre, mais la température remonte encore dans la nuit jusqu'à 39°.

28. — *Nouvelle injection de sérum. La température remonte à 40° et les phénomènes d'agitation se montrent aussi intenses que précédemment.*

23 avril. — L'enfant sort de l'hôpital n'offrant plus aucun symptôme morbide.

Examen des liquides de ponction :

12 mars. — Liquide louche :

Polynucléaires très altérés.....	88
Mononucléaires	10
Lymphocytes	2

Nombreux méningocoques intra et extra-cellulaires.

13 et 15 mars. — Caractères du liquide à peu près les mêmes qu'à la précédente ponction.

18 mars. — Même aspect du liquide, 5 0/0 de mononucléaires ; le reste formé de polynucléaires très altérés ; nombreux méningocoques.

20 mars. — Liquide un peu trouble. Il s'éclaircit par le repos, mais reste jaune, laissant déposer un liquide fibrino-purulent.

23 mars. — Liquide *jaundtre*, dans lequel se forment, au bout de quelques minutes, des menus flocons fibrino-purulents. Formule : polynucléaires toujours altérés ; 15 0/0 de mononucléaires dont certains ont l'aspect de macrophages ; méningocoques.

26 mars. — Même aspect ; léger dépôt sanguinolent par le repos.

28 mars. — Quelques gouttes d'un liquide visqueux se coagulant en masse au fond du tube sitôt recueilli.

6 avril. — Liquide teinté de sang, dans le culot duquel on ne trouve presque exclusivement, outre les globules sanguins, que de grands mononucléaires. Pas de méningocoques.

14 avril. — Liquide eau de roche, dans le culot duquel on trouve quatre ou cinq éléments par champ d'immersion, lymphocytes et quelques cellules endothéliales, sans éléments microbiens.

Comme le disent MM. Ménétrier et Mallet « ces accidents sériques paraissent avoir commencé après le huitième injection », donc beaucoup plus tardivement que ceux que nous avons précédemment étudiés, et d'autre part la formule cytologique du liquide céphalo-rachidien est un peu différente de celle des observations précédentes : il y a des méningocoques et les polynucléaires sont altérés. Cependant il ne peut y avoir de doute : les accidents sont trop nettement provoqués par le sérum pour qu'il puisse s'agir d'une recrudescence de la méningite à méningocoques. Enfin, nous remarquons, ici encore, la teinte jaune du liquide céphalo-rachidien qui, de plus, contient des flocons de fibrine.

OBSERVATION IV. — R. Debré. — Recherches épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques sur la méningite cérébro-spinale. Thèse de Paris, 1911.

Christian G..., âgé de 6 ans, est soigné pour une méningite cérébro-spinale grave à partir du 14 mai et reçoit 250 cm. c. de sérum. Tous les symptômes régressent. Le 27 mai, l'état général est excellent, la souplesse est presque normale, l'enfant tourne facilement la tête et se meut aisément dans son lit. Le 1^{er} juin, poussée thermique sans aucune manifestation méningée. Les jours suivants, la fièvre persiste, le signe de Kernig qui avait persisté à l'état léger devient plus marqué. *On pratique une ponction lombaire qui permet de retirer un*

liquide absolument clair ne contenant ni cellules ni microbes. Comme nous le verrons plus loin, une injection intempestive de sérum accentue aussitôt ces différents troubles. Le 6 juin tous ces symptômes ont disparu.

Dans cette observation encore, les accidents surviennent plus tardivement. La courbe thermique publiée dans la thèse de M. Debré nous montre que la dernière injection a été faite le 23 mai et que c'est le 1^{er} juin seulement qu'apparaissent les accidents. Ils ne sont pas causés par le méningocoque, puisque le liquide céphalo-rachidien, extrait par ponction le 3 juin, est absolument stérile. C'est donc encore à une action du sérum qu'il faut les attribuer et cette hypothèse est d'autant plus vraisemblable qu'une « injection intempestive de sérum accentue aussitôt ces différents troubles ».

*
**

En résumé, les accidents méningés simples sont caractérisés par :

1° Leur apparition plus ou moins précoce au bout de quelques heures ou de quelques jours de traitement, cette apparition pouvant, ainsi que le disent MM. Sicard et Salin, être masquée au début par les autres symptômes plus graves de la maladie elle-même.

2° Leur réapparition à la suite de chaque nouvelle injection.

3° Une recrudescence de la température.

4° Une reprise de la céphalée, de la contracture de la nuque, du Kernig.

5° Des douleurs lombaires irradiées dans les membres inférieurs et de l'agitation.

6° L'absence complète de tout syndrome bulbaire.

7° L'aspect en général typique du liquide céphalo-rachidien : polynucléose intense (éléments non déformés) faisant place petit à petit à de la lymphocytose ; absence de méningocoques contrastant très nettement au bout de quelque temps avec l'intensité des phénomènes méningés ; couleur jaune du liquide qui peut également contenir des amas de fibrine ; enfin réapparition du sucre.

Le diagnostic des accidents méningés simples est surtout basé sur la relation directe qui existe entre l'injection sérique et les phénomènes méningés et sur l'état cytologique, chimique et bactérien du liquide céphalo-rachidien.

Le pronostic de ces accidents est en général bénin.

§ II. — PHÉNOMÈNES MÉNINGÉS ACCOMPAGNÉS D'EXANTHÈME SÉRIQUE

MM. Netter et Debré, dans leur livre sur la méningite cérébro-spinale (1911), attirent l'attention sur un groupe d'accidents de la sérothérapie antiméningococcique caractérisés par l'apparition de symptômes méningés coïncidant avec une éruption sérique.

La dissemblance entre ces accidents et ceux que nous venons d'étudier dans le paragraphe précédent est encore accentuée par les faits suivants : alors que dans le groupe des phénomènes méningés simples l'apparition tardive des accidents est l'exception, dans le groupe des phénomènes méningés accompagnés d'exanthème la

réaction méningée est au contraire généralement tardive. De même si nous avons vu qu'exceptionnellement, dans le groupe précédent, le liquide céphalo-rachidien peut manquer d'éléments figurés, ici la pauvreté en cellules est habituelle, et, de plus, le liquide ne contient en général aucun germe pathogène.

De même que les phénomènes méningés simples, les phénomènes méningés accompagnés d'exanthème peuvent survenir soit peu de temps après l'injection provocatrice, soit plusieurs jours après.

OBSERVATION V. — R. Debré, in thèse de Paris, 1911.

L'enfant Lucien Bla..., âgé de 3 mois, entre le 12 mars à la crèche de l'hôpital Trousseau pour une méningite cérébro-spinale, datant de 48 heures. Il reçoit le jour même de son entrée, puis le 13 et le 14 mars, trois injections de sérum (40 cm. c.) A la suite de ce traitement, la fièvre qui était élevée (40°) tombe, la raideur de la nuque et le signe de Kernig disparaissent, si bien que le 18 l'enfant a la nuque absolument souple et un état général excellent. *Le 21 apparaît aux membres inférieur une éruption papuleuse confluente. Le lendemain, la fièvre monte, l'enfant est agité. La nuit du 22 au 23 est très mauvaise, le nourrisson s'agite, crie, vomit le peu de lait qu'il a tété. Le 23, la température est de 39°. La nuque est raide à nouveau ainsi que les membres inférieurs; un strabisme léger et intermittent que nous avons noté le jour de l'entrée à l'hôpital réapparaît. Aux membres inférieurs on constate l'apparition d'une éruption pétéchiale avec infiltration œdémateuse du tissu cellulaire sous-cutané.*

Le 24, la fièvre diminue ainsi que la raideur. Il apparaît un peu de diarrhée. Le 25, tout était rentré dans l'ordre.

Les accidents débutent ici le 21 mars, c'est-à-dire sept jours après la dernière injection de sérum et les phéno-

mènes méningés qui s'ajoutent bientôt aux accidents cutanés ne peuvent pas être attribués à l'action des méningocoques puisque, sans aucun traitement, « le 25 tout était rentré dans l'ordre. »

OBSERVATION VI. — R. Debré, in thèse de Paris, 1911.

L'enfant S..., âgé de 11 mois, reçoit le 22, 23 et 24 juin des injections de sérum antiméningococcique pour une méningite cérébro-spinale datant de trois jours. Les différents symptômes s'amendent et la température tombe à la normale. Mais le 26, les phénomènes pathologiques réapparaissent, nécessitant une nouvelle série de trois injections de sérum (30 cm. c. à chaque injection). Le 28 et le 29, l'état est excellent. *Le 30, la température remonte brusquement jusqu'à 40° et on constate l'existence d'une éruption sérique; l'enfant manifeste une agitation extrême et la raideur apparaît avec autant de netteté qu'au cours des deux poussées précédentes. Or les ponctions lombaires du 30 et du 1^{er} montrent des liquides absolument privés de méningocoques (frottis et cultures).* Comme nous le verrons plus loin, les injections de sérum qui furent faites aussitôt après ces deux ponctions lombaires accentuèrent chaque fois ces troubles morbides, qui disparurent le 2 juin.

Notons que dans cette observation les accidents apparaissent plus tôt que dans l'observation précédente et qu'ils ne sont pas dûs non plus aux méningocoques comme le prouve l'examen des liquides céphalo-rachidiens du 30 juin et du 1^{er} juillet.

OBSERVATION VII. — Wavelet. — Une observation de méningite sérique aseptique. *Année Médicale de Caen*, n° 8. — (Résumée).

Le soldat M..., du 36^e d'infanterie, entre à l'hôpital, dans la nuit du 5 au 6 décembre 1909, avec une courbature in-

tense, une température de 40°,3 et des douleurs à la nuque. Il a eu des vomissements.

6 décembre. — Les symptômes méningés ne sont pas encore très nets.

7. — Raideur de la nuque, Kernig, vomissements fréquents. Ponction lombaire : on extrait avec peine 25 c. c. d'un liquide épais et laiteux. Polynucléaires très abondants ; méningocoques peu nombreux. In jection de 20 c. c. de sérum de Dopter, très mal supportée. Le malade se plaint de douleurs violentes dans la tête et de crampes dans les membres. Il est dans un état d'excitation très marquée. Cette réaction douloureuse se reproduira pendant cinq jours jusqu'au 11 décembre.

8. — Légère amélioration. *Raideur persistante de la nuque et du dos.* Ponction lombaire : liquide clair ; peu de polynucléaires ; *méningocoques rares.* Injection de 20 c. c. de sérum. *Le soir le corps du malade se couvre d'une éruption d'urticaire généralisée.*

9. — *Raideur de la nuque et du dos plus accusée.* Ponction lombaire : liquide limpide, hypertendu ; globules rouges ; polynucléaires plus nombreux ; *méningocoques extrêmement rares.* Injection de 20 c. c. de sérum.

10. — Légère détente. Ponction lombaire : liquide plus limpide et plus clair. Diminution du nombre des polynucléaires et des méningocoques : ceux-ci sont extrêmement rares. Injection de 20 c. c. de sérum.

11. — Détente marquée. Ponction lombaire : polynucléaires extrêmement rares ; *pas de méningocoques.* Injection de 10 c. c. de sérum. *Le soir à 9 heures, rechute complète : frissons, céphalée, raideur, Kernig. T. : 39°,2.*

14. — Persistance de tous les signes. Ponction lombaire : on extrait avec peine 10 c. c. d'un liquide, d'abord épais et louche, puis limpide ; nombreuses hématies ; polynucléaires rares ; lymphocytes nombreux. *Pas de méningocoques.* Injection de 20 c. c. de sérum bien supportée.

15. — En présence des résultats de l'analyse du liquide céphalo-rachidien recueilli la veille, on cesse ponctions et injections.

15 au 30. — Le malade est soumis au traitement par les bains chauds à 38°. Amélioration progressive.

30 décembre. — Dans le bain, crise épileptiforme, mouvements de globes oculaires, tremblements. Durée : 20 minutes. Une céphalée persistante s'établit.

30 décembre au 8 janvier. — Etat stationnaire, le malade ne s'alimente plus.

8 janvier. — Une rechute se dessine bien que la température reste à la normale. Céphalée, vomissements, raideur de la nuque. Ponction lombaire : liquide limpide, sans éléments figurés. *Injection de 20 c. c. de sérum, trente-deux jours après la première injection. L'injection est très mal supportée : crampes violentes, Kernig, raideur de la nuque et du dos.* T. le soir : 38°,6.

9 au 12. — Amélioration progressive.

12 au 21 janvier. — L'amélioration s'accroît ; les vomissements seuls persistent et ne cèdent que vers le début de février. La convalescence s'établit lentement. L'examen du mucus naso-pharyngien pratiqué le 20 février est négatif.

Dans cette observation nous remarquons que les accidents apparaissent plus précocement que dans les observations précédentes, et que, contrairement à ce qui se passe en général pour les phénomènes méningés simples, le liquide céphalo-rachidien est remarquablement pauvre en polynucléaires.

*
**

En résumé, les phénomènes méningés simples accompagnés d'exanthème sont caractérisés par :

1° La coexistence de troubles méningés et d'exanthème sérique.

2° L'apparition le plus souvent tardive des accidents.

3° La réapparition des troubles méningés à la suite de chaque injection.

4° Une recrudescence de la température.

5° L'absence de tout syndrome bulbaire.

6° La pauvreté du liquide céphalo-rachidien en ménin-
gocoques et en éléments figurés.

C'est sur l'ensemble de ces caractères que l'on doit se
baser pour établir le diagnostic de ces accidents.

Leur pronostic est en général bénin.

§ III. — PHÉNOMÈNES MÉNINGÉS COMPLEXES

Le titre de ce paragraphe peut, au premier abord, prêter à la critique. Nous verrons, en effet, que dans une de nos observations, l'autopsie est absolument négative au point de vue « méningite ». Nous avons cependant conservé le terme de « phénomènes méningés complexes » parce que ce terme est basé sur la symptomatologie clinique des accidents que nous allons maintenant étudier.

Ces accidents forment un type de transition entre ceux que nous venons d'observer et les phénomènes de choc que nous étudierons dans le chapitre suivant. Aux phénomènes méningés et cutanés que nous avons vus précédemment s'ajoutent, en effet, des troubles variables (tachycardie, polypnée, angoisse et surtout coma, relâchement des sphincters) que l'on ne peut, malgré leur aspect, rattacher à des accidents de choc parce que le temps qui s'écoule entre l'injection provocatrice et l'apparition des accidents est peut-être trop long, et qui ne peuvent pas non plus être considérés comme des accidents anaphylactiques parce que la période d'incuba-

tion nécessaire pour la production de l'anaphylaxie paraît manquer.

Les observations suivantes représentent nettement le type d'accidents que nous avons en vue dans ce paragraphe :

OBSERVATION VIII. — Hutinel et Darré. — Les accidents d'anaphylaxie sérique dans la méningite cérébro-spinale. *Journal médical français*, 15 septembre 1910.

Un garçon de six ans et demi, entre salle Bouchut, le 18 avril 1910. Depuis deux jours, il présente tous les signes d'une méningite cérébro-spinale. Du 18 au 22 avril, on pratique chaque jour une injection intra-rachidienne de 30 c. c. de sérum Dopter. Après une amélioration nette, la température remonte le 24 avril, on constate le signe de Koplick et on voit apparaître une éruption morbilliforme; le 25 avril, *les symptômes méningés s'étant accentués, le liquide restant trouble, on pratique une injection de 30 c. c. de sérum, trois jours après la dernière injection; peu de temps après l'enfant est pris de convulsions, tombe dans le coma et meurt six heures après la ponction lombaire.*

La brièveté de cette observation, la présence très vraisemblable d'une rougeole venant compliquer la méningite et enfin l'absence d'autopsie ne permettent pas d'établir d'une façon certaine le rôle exact du sérum dans la pathogénie des accidents mortels ci-dessus relatés. Il faut toutefois noter qu'il semble y avoir une étroite relation entre ces accidents et la dernière injection de sérum.

OBSERVATION IX. — Salebert. — Sur un cas de méningite cérébro-spinale épidémique. Accidents sériques. Anaphylaxie.

guérison. Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 9 juillet 1909. (*Résumée*).

Ham..., ordonnance, ancien soldat, entre à l'hôpital le 6 mai avec des signes très nets de méningite cérébro-spinale aiguë à méningocoques grave.

6 et 7 mai. — Ponctions lombaires : liquide purulent, de teinte amidonnée, contenant des polynucléaires (100 0/0) très dégénérés et de nombreux méningocoques. Deux injections de 30 c. c. de sérum.

8. — Très légère amélioration. Ponction lombaire : liquide plus clair que la veille : même formule leucocytaire ; pas de méningocoques. Injection de 30 c. c. de sérum de Dopter.

9. — Délire nocturne. Ponction lombaire : liquide purulent, jaunâtre, renfermant une égale quantité de polynucléaires intacts et de cellules endothéliales. Quelques rares macrophages ; pas de méningocoques. Injection de 30 c. c. de sérum de Dopter.

10. — Délire nocturne. Ponction lombaire : liquide purulent ; polynucléaires presque intacts (100 0/0) ; pas de lymphocytes, de macrophages ni de cellules endothéliales ; quelques rares méningocoques.

11. Le malade a mieux dormi. Ponction lombaire : mêmes constatations que la veille. Injection de 20 c. c. de sérum de Dopter.

12. — Ponction lombaire : mêmes résultats. Injection de 15 c. c. de sérum de Flexner.

13. — Ponction lombaire : polynucléaires toujours altérés 94 0/0 ; rares lymphocytes et grands mononucléaires. L'ensemencement du liquide de ponction donne du méningocoque pur en abondance.

15. — Le malade a déliré toute la nuit et est subconscient ; incontinence de matières ; mydriase à droite ; soubresauts tendineux tumultueux ; tremblement de la langue, bredouillement. Ponction lombaire : polynucléose pure ; l'ensemencement du liquide donne du méningocoque. Injection de 30 c. c. de sérum de Flexner.

16. — Mêmes symptômes. *Eruption urticarienne sur les avants-bras et aux poignets avec arthralgie.* Ptosis de la

paupière supérieure droite. Ponction lombaire : polynucléose pure ; pas de méningocoques.

17. — Contracture de flexion du membre supérieur droit. Hyperesthésie du côté droit du corps. Mêmes symptômes. Ponction lombaire : liquide *ambré* ; polynucléose pure ; microcoques extra-cellulaires de nature douteuse. A 10 heures $\frac{1}{2}$ du matin, on injecte 30 c. c. de sérum de Flexner. A midi, reprise du délire et apparition de polypnée. Le soir, T. : 38°4. P : 120. A 9 heures du soir P : 95. R : 32.

18. — Malade toujours stupéfié ; incontinence d'urine. Ponction lombaire : polynucléaires 80 0/0 ; mononucléaires macrophages 12 à 15 0/0 ; lymphocytes 4 à 5 0/0 ; un diplocoque extra-cellulaire. Injection de 30 c. c. de sérum de Flexner. Le soir, T. : 38°7. P : 136. R : 40. A 9 heures du soir P : 80. R : 24.

19 Très légère amélioration. T : 37°1 ; P : 92. Ponction lombaire à 4 heures du soir : liquide clair *ambré* ; dépôt purulent très fin constitué à peu près uniquement par des cellules endothéliales à divers stades de conservation et des lymphocytes en très bon état. Pas de polynucléaires, ni de microbes. Injection de 30 c. c. de sérum de Flexner. Le soir, T : 37°7 ; P : 108.

20. — Le malade a déliré toute la nuit. Prostration profonde ; inconscience ; bredouillement. Incontinence d'urine. T : 37°8. P : 112. Ponction lombaire : liquide clair *ambré*. Faible dépôt fibrineux dans lequel on rencontre quelques lymphocytes et de très rares cellules endothéliales. Pas de microbes dans les cultures, ni sur les lames. Injection de 30 c. c. de sérum de Flexner. Le soir, T : 38°4. P : 100.

21. — Le malade a déliré toute la nuit ; la conscience est complète ; cependant l'incontinence des matières et de l'urine persiste ; mydirase à droite. Matin, T : 37°4 ; P : 120. Soir, T : 38°5 ; P : 120.

22. — Le malade a bien reposé, mais se trouve dans une prostration absolue ; incontinence de matières. T : 37°6 ; P : 116. Le soir, T : 37°6 ; P : 112 ; Somnolence, subdélire.

23. — Légère amélioration. L'incontinence d'urine persiste. T : 37°7. Le soir, le malade est subconscient ; rétention d'urine, cathétérisme. T : 37°7 ; P : 120.

24 au 28. — Amélioration persistante, *mais tachycardie toujours très prononcée, variant de 104 à 112.*

29. — Le signe de Kernig et la raideur de la nuque sont à peine sensibles ; le mydriase gauche est variable ; la température est normale. Miction normale ; la tachycardie persiste.

30 mai. — L'amélioration s'accroît.

5 juin. — Le malade se lève pour la première fois.

Du 17 au 20 mai, le malade a reçu plusieurs injections intra-musculaires d'éther et du 21 au 26 le traitement a consisté en enveloppements dans un drap mouillé très chaud.

Nous retiendrons de cette observation les faits suivants :

1° Apparition le 16 mai, dix jours après la toute première injection, et alors que 30 c. c. de sérum ont été injectés la veille, d'une éruption urticarienne accompagnée d'arthralgies.

2° Polypnée les 17 et 18 mai.

3° Tachycardie constante à partir du 17 mai, augmentant quelques heures après chaque injection de sérum, pour diminuer ensuite, et persistant jusqu'à la guérison du malade.

4° Incontinence fréquente de matières et d'urine.

5° Coïncidence de tous ces symptômes avec un état méningé grave.

Il est bien certain qu'il est fort difficile d'établir, dans cette observation, la part qui revient au méningocoque et celle qui revient au sérum. L'apparition tardive des accidents et leur relation avec l'injection de sérum semblent cependant démontrer que le sérum joue un rôle très important dans la production des phénomènes morbides.

OBSERVATION X. — Courtois-Suffit et Dubosc. — Sur un cas de mort par accidents sériques chez un malade atteint de méningite cérébro-spinale et traité par le sérum de Flexner. Société médicale des hôpitaux de Paris, 31 décembre 1909.

Le 7 juin 1909, le nommé C..., âgé de 39 ans, entrain à la maison Dubois, service du docteur Courtois-Suffit, avec le diagnostic de méningite. De fait tout dans l'examen du malade ratifiait ce diagnostic : début brusque, remontant à une douzaine de jours, par des vomissements s'accompagnant d'une vive céphalée. A l'entrée de ce malade à l'hôpital, les vomissements avaient cessé ; mais la céphalée persistait très intense, il y avait de la raideur de la nuque et du Kernig. Une ponction lombaire pratiquée sur le champ donnait un liquide trouble, légèrement floconneux, à l'examen cytologique, après centrifugation, nombreux polynucléaires et méningocoques, les uns extra, les autres intra-cellulaires.

Le traitement suivant fut institué : 1° injections intra-rachidiennes de sérum antiméningococcique (20 centimètres cubes le premier jour) ; 2° bains chauds à 39° : un toutes les trois heures.

La température rectale, qui était à 39°,5, tombait le lendemain matin (8 juin) à 38°,4 pour remonter le soir du même jour à 38°,9 après une nouvelle injection de 30 centimètres cubes de sérum. L'examen des urines donnait : albumine : traces ; sucre : 0.

Le 9, la température s'abaissait encore à 37°,7. Nouvelle injection de 30 centimètres cubes de sérum ; le soir, légère ascension à 39°.

Le 10, T. mat., 37°,9. Nouvelle injection de 20 centimètres cubes ; T. soir, 38°,7.

Le 11, T. 37°,7, 30 centimètres cubes de sérum. Le liquide céphalo-rachdien s'est peu modifié, il reste trouble. L'examen montre de nombreux polynucléaires et des méningocoques en grand nombre.

Néanmoins, le malade se sent amélioré. La contracture de la nuque est beaucoup moins marquée. C... remue spontanément la tête. Kernig accentué.

D'ailleurs, le soir, la température n'atteint plus que 37°,4 et le 12 juin elle s'abaisse à 37°. L'amélioration est plus notable que la veille. Nouvelle injection de 30 centimètres cubes.

Le 12 au soir, brusque changement de tableau : la température monte d'un coup à 40°,5. Le malade est en proie à une gêne respiratoire très marquée ; il expire bruyamment à la façon d'une personne qui vient de faire une marche forcée. Cependant, le nombre des mouvements respiratoires n'a pas augmenté. Il semble que le patient cherche à se débarrasser par une expiration prolongée d'un poids qui lui comprime le thorax.

L'examen pulmonaire ne révèle rien d'anormal. Notons que la contracture de la nuque est plus accentuée que le matin.

Le 13, chute brusque de température de 40°,5 à 37°,6. Nouvelle injection de 30 centimètres cubes de sérum. A partir de cette date, la maladie semble marcher vers la guérison. Pendant deux jours, la température oscille entre 36°,9 et 37°,3. Nous cessons les injections de sérum et continuons les bains. La céphalée a complètement cédé, la nuque est souple, le Kernig presque disparu.

Le 15, nouvelle alerte, la température est remontée à 38°,9. L'examen complet du malade ne donne rien. Nous ne constatons qu'une légère douleur à l'oreille droite. Il n'y a pas d'otite. (Cette douleur cesse d'ailleurs le lendemain).

La gêne respiratoire ne reparait que par instants, en particulier dans les bains.

Le 16 et 17, température à peu près normale ; 37°,8 le 17 au soir.

Le 18 (cinq jours après la dernière injection de sérum, douze jours après la première injection) apparition d'arthralgies localisées aux petites articulations des pieds, aux deux tibio-tarsiennes, aux deux genoux et aux deux poignets. Température : 37°,4. A ce moment les signes cliniques de la méningite s'accroissent encore, la nuque est toujours contracturée, le signe de Kernig est des plus nets, la céphalée toujours douloureuse. En présence de la persistance de ces phénomènes de méningite, nous nous croyons autorisés à faire une nouvelle injection de 30 centimètres cubes de sérum,

malgré les modifications favorables du liquide céphalo-rachidien (présence de polynucléaires, disparition de méningocoques).

La nuit suivante, le malade délirait. Le lendemain, T. mat., 38°,4, la nuque est un peu plus contracturée, le Kernig plus marqué.

Le jour suivant, 20 juin, les douleurs articulaires ont entièrement disparu, mais la gêne respiratoire revient par instants. Le soir, même état.

Le 21, brusque ascension de la température à 40°,4. Le malade est demi-comateux, ne répondant plus aux questions qu'on lui pose. Il meurt sans autre symptôme.

Autopsie vingt-quatre heures après. — Cerveau : La dure-mère adhère au crâne et aux méninges sous-jacentes.

Après ouverture de la dure-mère, méninges absolument saines, sans exsudat ou la plus petite fausse membrane à leur surface. Nous notons seulement un peu d'œdème cérébral à la partie la plus convexe des deux hémisphères.

Hémisphère droit : Œdème de la face interne et du bord supérieur. Noyaux intacts.

Hémisphère gauche : Œdème de la face interne et du bord supérieur. Noyaux intacts.

Cervelet : 0.

Protubérance et bulbe : 0.

Moëlle : La moëlle est enlevée sur tout sa longueur et les méninges rachidiennes ouvertes. Elles sont aussi indemnes de toute lésion que les méninges cérébrales.

Poumon gauche : Crépitation bonne, léger œdème pulmonaire, le poumon surnage.

Poumon droit : Léger œdème pulmonaire. Le poumon surnage.

Cœur : Surchargé graisseuse.

Cœur gauche : Plaques calcaires à l'origine de l'aorte et des coronaires. Valvules souples, léger épaissement fibreux de la valvule auriculo ventriculaire gauche.

Cœur droit : Rien à noter.

Foie : Gras, volume normal.

Rate : En putréfaction (une rate surnuméraire).

Rein droit : Légèrement décoloré, un peu scléreux, décoloration facile.

Les accidents apparaissent, dans cette observation, à trois reprises différentes :

1° Le 12 juin au soir, alors que l'état du malade s'est sensiblement amélioré, apparaissent brusquement : une gêne respiratoire très marquée, une élévation subite de la température à $40^{\circ},5$ et une recrudescence des phénomènes méningés. Le liquide céphalo-rachidien du 11 contient, il est vrai, des méningocoques, mais les accidents sont nettement en relation avec l'injection de 30 c. c. de sérum faite le matin même.

2° Le 15, nouvelle alerte. (T : $38^{\circ},9$) ; mais non provoquée par une nouvelle injection.

3° Le 18, cinq jours après la dernière injection, apparition d'arthralgies et recrudescence marquée des phénomènes méningés. On injecte 30 c. c. de sérum. Dans la nuit du 18 au 19 le malade délire ; puis les troubles méningés s'accroissent ; le 21 la température monte brusquement, le malade tombe dans un demi-coma et meurt.

A l'autopsie on ne trouve aucune lésion méningée.

*
* *

En résumé les phénomènes méningés complexes sont caractérisés par :

1° Leur apparition tardive.

2° Leur réapparition à la suite de chaque nouvelle injection.

3° L'adjonction aux signes proprement méningés de symptômes tels que : troubles respiratoires, circulatoires et surtout nerveux : convulsions et coma.

4° L'aspect variable du liquide céphalo-rachidien qui

peut contenir des méningocoques, et la couleur parfois ambrée de ce liquide.

Le diagnostic de ces accidents est surtout basé sur leur allure spéciale et sur leur relation avec l'injection qui les provoque.

Leur pronostic est en général plus grave que celui des accidents que nous avons étudiés dans les deux paragraphes précédents.

§ IV. — HYPOTHÈSES PATHOGÉNIQUES

La pathogénie des accidents méningés nous paraît assez incertaine et cela pour plusieurs raisons :

La guérison de ces accidents est très fréquente et lorsqu'il se produit un décès, l'autopsie n'est pas pratiquée ou bien, si celle-ci est faite, il est parfois difficile d'établir la part respective des troubles étrangers au sérum et des troubles sériques proprement dits. Parfois aussi, les lésions trouvées à l'autopsie ne correspondent pas aux symptômes morbides (observation de MM. Courtois-Suffit et Dubosc). Enfin la persistance des méningocoques dans certains cas (observation de M. Salebert) ou la coexistence de troubles morbides surajoutés (observation de MM. Hutinel et Darré) rendent bien difficile l'explication du mécanisme des accidents constatés.

Plusieurs théories ont néanmoins été soutenues pour expliquer la production des accidents méningés plus ou moins complexes que nous venons d'étudier :

1° *Théorie de l'irritation banale* (MM. Sicard et Salin) : le sérum agirait comme une substance irritante quelconque différente du liquide céphalo-rachidien.

2° *Théorie de l'intoxication* (MM. Netter et Debré) : le sérum agirait comme une substance toxique et provoquerait un œdème séro-toxique des méninges.

3° *Théorie de l'anaphylaxie* :

a) Phénomène d'Arthus méningé (MM. Netter et Debré ; MM. Hutinel et Darré) : les accidents d'ordre toxique sont dûs à une anaphylaxie locale analogue à celle qui se produit dans le tissu cellulaire sous-cutané à la suite d'injections de sérum de cheval.

b) Anaphylaxie générale (MM. Courtois-Suffit et Dubosc) : les accidents sont dûs cette fois à des troubles généraux de nature anaphylactique.

4° *Théorie de la précipitine spécifique* (MM. F. Ramond et de la Grandière) : le liquide céphalo-rachidien de malades ayant reçu trois injections de sérum acquiert vers le dixième jour la propriété suivante : le mélange à parties égales de ce liquide et d'un sérum équin quelconque amène la formation d'un précipité floconneux. Ce précipité spécifique serait une cause d'irritation et d'intoxication pour les méninges déjà enflammées.

Il est fort difficile de choisir entre toutes ces théories et nous croyons qu'il serait très risqué, dans l'état actuel de la science, d'émettre une opinion absolue sur la pathogénie des accidents méningés de la sérothérapie antiméningococcique.

CHAPITRE II

LE GROUPE DES ACCIDENTS GÉNÉRAUX DU TYPE PORTIER-RICHET

Les accidents généraux du type Portier-Richet sont caractérisés par l'apparition de troubles cardio-vasculaires, respiratoires et nerveux survenant au cours d'une injection de sérum ou immédiatement après elle.

Nous classons ces phénomènes sous le nom d'accidents du type Portier-Richet à cause de l'analogie qu'ils présentent avec ceux que ces deux auteurs provoquèrent (1902) en injectant à des chiens l'actino-congestine, poison extrait des tentacules d'actinies.

Ici, les troubles peuvent aussi bien être provoqués par une injection intra-veineuse que par une injection intrarachidienne. L'apparition des phénomènes est immédiate et cette rapidité d'action du sérum a été soulignée par MMM. Péhu et Durand (1919) qui ont proposé de donner aux accidents ainsi produits le nom de « réactions du premier quart d'heure ». La réaction, brutale, dure peu de temps. Enfin les accidents peuvent survenir soit lors de la toute première injection chez des sujets non injectés antérieurement, soit lors d'une réinjection chez des sujets déjà sensibilisés par des injections antérieures.

§ I. — ACCIDENTS GÉNÉRAUX DE LA TOUTE PREMIÈRE
INJECTION

Quand on injecte pour la première fois du sérum dans le canal rachidien d'un malade, on peut voir ce malade pâlir tout-à-coup, sa respiration devenir plus lente et plus superficielle, son pouls faiblir et une mollesse progressive remplacer petit à petit l'état de raideur caractéristique de la méningite cérébro-spinale. Si on cesse l'injection, le malade peut revenir rapidement à l'état normal.

Mais on assiste parfois à des accidents beaucoup plus graves et qui se terminent généralement par la mort.

Mlle Letounowska, dans sa thèse sur la méningite cérébro-spinale dans la région lyonnaise (Lyon 1915) signale un cas de mort subite survenue chez un malade de l'hôpital de Tourville (Drôme). Ce malade reçoit pour la première fois 60 c. c. de sérum, puis est mis de suite dans une position déclive, la tête basse ; cinq minutes après, il prend une syncope respiratoire et meurt sans avoir pu être ranimé.

MM. Léon Nové-Josserand et Langeron constatèrent au début de la guerre à l'hôpital de Bondonneau (Drôme) des accidents mortels de la toute première injection, accidents au sujet des quels M. Langeron a bien voulu nous communiquer quelques renseignements. Il s'agit de deux cas de méningite très grave, puisque l'une d'elles a nécessité l'anesthésie générale pour permettre de faire la ponction lombaire. Les accidents sont caractérisés, dans les deux cas, par l'apparition, dans les cinq minutes qui ont suivi l'injection, de cyanose et d'arrêt de la respira-

tion bientôt suivis de mort. Pas de dyspnée, pas de convulsions.

MM. Netter et Debré signalent dans leur livre sur la méningite cérébro-spinale des accidents très graves de la toute première injection ainsi caractérisés : ralentissement puis arrêt de la respiration bientôt suivi d'un arrêt de la circulation. Ces auteurs notent que les accidents, qui surviennent chez des sujets gravement malades, ne sont pas nécessairement mortels et que les sujets peuvent parfois être ramenés à la vie. Mais aucune observation de ce genre d'accidents n'est rapportée dans leur livre.

M. R. Debré, dans sa thèse, publie une observation de mort subite à la suite d'une toute première injection intra-rachidienne de sérum antiméningococcique. Bien que cette observation ne soit pas tout à fait typique puisqu'il s'agit, on le verra, d'une méningite à pneumocoques, elle n'en est pas moins intéressante à signaler puisqu'elle peut apporter une contribution à l'étude de la pathogénie des accidents généraux de la toute première injection,

OBSERVATION XI. — R. Debré, in thèse de Paris, 1911.

Le 28 juin, on amène à l'hôpital un nourrisson âgé de 4 mois et demi, chétif, ne pesant que 2 kilogs 400. L'enfant serait malade de puis deux jours ; il est abattu et à la diarrhée. L'examen physique permet de constater, à l'exclusion de tout autre signe, l'existence du signe de Kernig et d'une tension anormale de la fontanelle. L'état général est mauvais, le pouls incomptable, la langue rôtie, la température de 39°. La ponction lombaire est pratiquée avec toutes les précautions d'usage, l'enfant est couché la tête basse. La rachicentèse est très aisée, il s'écoule un liquide louche dont nous

recueillons 30 cm. c. environ. Cette ponction évacuatrice est suivie d'une injection de sérum (sérum de Flexner) ; une première dose de 15 cm. c. est poussée très doucement, l'enfant continue à crier et à se débattre. Une deuxième dose de 15 cm. c. est injectée très doucement et pénètre avec la plus grande facilité. *L'enfant est surveillé tout le temps de l'opération. Vers la fin, nous nous apercevons subitement que la respiration s'arrête et nous retirons immédiatement l'aiguille. Nous pratiquons la respiration artificielle. Le cœur bat encore très nettement. Cependant, malgré tous nos efforts, injection d'huile camphrée, tractions de la langue, respiration artificielle prolongée pendant 25 minutes, l'enfant ne revient pas à la vie.* L'examen du liquide céphalo-rachidien, montra qu'il s'agissait d'une méningite à pneumocoques et l'autopsie permit de constater non seulement l'existence d'une méningite purulente pneumococcique, mais encore un épanchement pleural purulent du côté droit et une otite suppurée. Pleurésie et otite étaient également dues au pneumocoques.

*
**

Les accidents vraiment graves de la toute première injection sont donc surtout caractérisés par un état syncope et le pronostic de ces accidents est le plus souvent fatal.

§ II. — ACCIDENTS GÉNÉRAUX DE LA RÉINJECTION

Par réinjection, nous entendons la réintroduction dans l'organisme, par une voie quelconque, d'un sérum hétérogène onze jours au moins après la première injection, le délai de onze jours étant, on le sait, nécessaire pour permettre l'établissement de l'état anaphylactique.

Ces accidents sont caractérisés par l'apparition immédiate des symptômes suivants :

1° Troubles circulatoires : tachycardie pouvant attein-

être 180 à 200 P. par minute, faiblesse du pouls, diminution marquée de la pression artérielle, cyanose, diminution du nombre des globules sanguins.

2° Exanthème généralisée, scarlatiniforme ; congestion et œdème de la face.

3° Troubles respiratoires : dyspnée, stertor, toux.

4° Troubles nerveux : angoisse, relâchement des sphincters, dilatation pupillaire, crises convulsives, coma.

5° Nausées, vomissements, diarrhée, sialorrhée.

Plusieurs auteurs ont observé des accidents de ce genre et nous ne pouvons reproduire ici toutes les observations qui ont trait aux accidents graves de la réinjection. Nous en choisirons quatre parmi les plus typiques :

OBSERVATION XII. — Lesné et Besset. — Méningite cérébro-spinale. Mort par anaphylaxie. Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 26 juillet 1912.

M. L..., âgé de 17 ans, entre à l'hôpital Tenon, le 16 mai 1912, pour douleurs de tête et de nuque. Ses père et mère sont bien portants ; un frère est bacillaire. Lui-même n'a pas eu d'autres maladies qu'une rougeole et une scarlatine.

L'affection actuelle a débuté brusquement, il y a neuf jours par des douleurs de tête, des vomissements et de la fièvre. Le malade a dû cesser tout travail, puis s'aliter.

Le jour de l'entrée, tous ces symptômes sont très accentués. La température est à 39° avec pouls à 56. Le malade est couché en chien de fusil avec un signe de Kernig très net ; la tête est renversée en arrière.

Le 17. — On essaye en vain de faire une ponction lombaire et le malade s'oppose d'une façon absolue à toute nouvelle tentative. Comme le diagnostic clinique est celui d'une méningite cérébro-spinale à méningocoques, on pratique une injection sous-cutanée de 40 cm. c. de sérum antiméningococcique.

Le lendemain 18, le malade a des vomissements ; il est couvert d'une éruption généralisée ortiée et scarlatiniforme ; la fièvre a dépassé 39°. *Nous pensons immédiatement à l'anaphylaxie et le malade nous apprend que, dans le pavillon de scarlatine d'un hôpital d'enfants, il a reçu, il y a six ans, une injection de sérum.*

Les jours suivants, pour traiter et en même temps anaphylactiser le malade, on pratique quotidiennement une injection intra-rectale de 40 cm. c. de sérum. La fièvre baisse un peu et oscille entre 37°,9 et 38°,5, mais les phénomènes de méningite sont toujours les mêmes ; aussi insistons nous à nouveau auprès du patient pour pratiquer la ponction lombaire.

Le 21, vers midi, on retire facilement 50 cm. c. d'un liquide trouble, hypertendu, renfermant des méningocoques, presque tous intra-cellulaires, et on injecte 40 cm. c. de sérum antiméningococcique. Quelques minutes après, le malade est pris de douleurs de tête très violentes, de contractures de la nuque et des membres, de vomissements alimentaires, puis bilieux, d'angoisse, de dyspnée. La température monte à 39°,2 et le pouls à 120. L'angoisse augmente, puis, en une demi-heure, le malade tombe dans le coma entrecoupé de crises convulsives légères, de diarrhée et de vomissements bilieux et sanglants ; le pouls devient incomptable, la tension artérielle est très basse et le malade meurt le soir même vers 8 heures sans avoir repris conscience et malgré tous les moyens thérapeutiques employés : inhalations d'éther et d'oxygène, injections d'éther, d'huile camphrée, de caféine, tractions rythmées de la langue, etc...

Dans cette observation nous remarquons que la sensibilisation du malade par le sérum remonte à six ans. Cette longue incubation n'a rien de surprenant et les accidents anaphylactiques peuvent aussi bien se produire chez des sujets sensibilisés depuis fort longtemps que chez des sujets ayant reçu une toute première injection onze jours seulement avant l'injection provocatrice.

Nous notons également la rapidité d'apparition des phénomènes morbides circulatoires, respiratoires et nerveux (les accidents surviennent quelques minutes après l'injection) et l'inefficacité de la vaccination antianaphylactique par voie sous-cutanée et rectale.

OBSERVATION XIII. — M. Péhu. — D. Jacques, âgé de 4 ans, entre dans le service le 5 février 1919.

Parents bien portants. Mère : trois grossesses à terme, pas de fausse couche. Un enfant mort de broncho-pneumonie à six mois.

Le petit malade a été nourri au sein jusqu'à 11 mois. Premières dents à 3 mois ; premiers pas à 1 an. Entérite à 14 mois. Rougeole à 18 mois. Coqueluche à 3 ans.

L'affection actuelle a débuté brusquement il y a deux jours. Très gai la veille, l'enfant s'est plaint toute la nuit. Hier, il était très abattu et avait de la fièvre.

6 février. — Matin : strabisme, Kernig, état de somnolence très marqué. T : 37°,4. Soir : l'enfant a gémi tout l'après-midi. Il est couché en chien de fusil. Raideur très marquée de la nuque ; Kernig très net ; réflexe contro-latéral identique. Pendant une partie de l'après-midi, le corps a été en opisthotonos. Pas de trismus ; strabisme très marqué. L'enfant porte constamment la main à la tête. Forte hyperesthésie cutanée. Réflexe rotulien diminué. T : 38°,4. P : 110. Ponction lombaire : 40 c. c. d'un liquide franchement trouble et hypertendu. Polynucléaires 90 0/0 ; quelques méningocoques. Injection intra-rachidienne de 40 c. c. de sérum antiméningococcique.

7. — Etat légèrement amélioré. Ponction lombaire : 40 c. c. d'un liquide purulent légèrement plus trouble et plus jaune qu'hier et qui coule difficilement parce que l'aiguille est bouchée de temps en temps par un caillot fibreux. Injection de 40 c. c. de sérum.

8. — Ponction lombaire : 20 c. c. d'un liquide légèrement trouble, non hypertendu. Méningocoques peu nombreux ; quelques lymphocytes. Injection de 40 c. c. de sérum.

21. — Ponction lombaire : 10 c. c. d'un liquide limpide. Lymphocytose.

26 février. — L'enfant sort guéri, avec une surdité assez prononcée.

19 mars. — Le petit malade revient dans le service. Depuis quatre à cinq jours déjà, il a une température variant entre 38° et 39°. En même temps, douleur et raideur assez marquées dans les mouvements de flexion de la tête. Depuis son dernier séjour à l'hôpital l'enfant a eu la varicelle.

Actuellement : surdité assez prononcée ; raideur de la nuque. T : 38°,5. Ponction lombaire : liquide très trouble ; gros disque d'albumine ; polynucléose abondante 92 0/0 ; pas de méninocoques.

11 h. 30. — On prend la tension artérielle : $14 \frac{1}{2}$ et on fait

$9 \frac{1}{2}$

une injection intra rachidienne de 1 de c. c. de sérum anti-

10

méningococcique dilué dans de 2 c. c. de sérum physiologique.

12 h. 05. — Tension artér. : $14 \frac{1}{2}$. Injection de 1 c. c. de

$9 \frac{1}{2}$

sérum dilué dans 1 c. c. de sérum physiologique. L'injection a duré $\frac{1}{2}$ minute.

12 h. 06. — Brusquement rougeur intense généralisée de tout le corps, surtout de la face, avec injection intense des conjonctives. Pas de granité. L'enfant a la chair de poule et une petite toux incessante avec crachements salivaires.

12 h. 08. — Agitation, nausées, vomissements prolongé de lait coagulé, avec un peu de bile.

12 h. 10. — Miction et défécation non diarrhéique. L'agitation empêche de prendre la tension. Le pouls n'est pas senti à la radiale. A la fémorale, il bat à 100. La rougeur de la peau commence à disparaître.

12 h. 30. Tension à 8. L'aiguille de l'oscillographe indi-

5

que des oscillations de faible amplitude de façon générale, mais dont une ou deux sont au moins le double de l'autre.

D'ailleurs la palpation de la fémorale donne une sensation correspondant à la différence de l'impulsion artérielle manifestée par l'oscillographe. *Pouls à 108. L'enfant est plus calme et tombe bientôt dans un sommeil profond se rapprochant du coma, avec respiration un peu stertoreuse sans Cheyne-Stokes.* Il réagit très faiblement à la piqûre et au pincement. Pupilles normales ; pas de nystagmus.

12 h. 30. — L'enfant est un peu plus éveillé ; il parle mais reste hébété et somnolent. Réflexes rotuliens normaux. La peau reste un peu rouge, les conjonctives injectées. Pouls à 130, Cyanose et algidité.

13 h. 25. — Tens. : $13 \frac{1}{2}$. Injection d'un centimètre cube

$8 \frac{1}{2}$

d'adrénaline au 1/1000°. Il existe encore une légère injection des conjonctives et un peu d'œdème de la lèvre supérieure.

13 h. 35. — Tens. : 16.

8

13 h. 42. — *Injection de 1 c. c. de sérum antiméningococcique dilué dans 1 c. c. de sérum physiologique. Immédiatement après pouls à 112.*

13 h. 47. — Pouls 128. Tens. : $14 \frac{1}{2}$.

8

13 h. 50. — T : 13.

7

13 h. 52. — P : 140.

13 h. 53. — T : $12 \frac{1}{2}$.

$7 \frac{1}{2}$

13 h. 56. — P : 150.

13 h. 59. — T : $13 \frac{1}{2}$. P : 144.

$7 \frac{1}{2}$

14 h. 05. — P : 130. T : $14 \frac{1}{2}$.

$7 \frac{1}{2}$

14 h. 10. — P : 124. T : $15 \frac{1}{2}$.

8

14 h. 20. — P : 120.

14 h. 30. — P : 110. *Injection de 2 c. c. de sérum antiméningococcique dilué dans 1 c. c. de sérum physiologique.*

14 h. 50. — P : 116. T : $16 \frac{1}{2}$.

$7 \frac{1}{2}$

15 h. — P : 124. T : $14 \frac{1}{2}$.

$7 \frac{1}{2}$

15 h. 15. — P. 120. *Injection de 5 c. c. de sérum antiméningococcique.*

15 h. 30. — P : 120.

15 h. 40. — P : 130. T : $13 \frac{1}{2}$.

$7 \frac{1}{2}$

15 h. 50. — P : 112.

16 h. — P : 116. *Injection de 10 c. c. de sérum antiméningococcique.*

16 h. 10. — P : 130. L'injection des conjonctives et l'œdème de la lèvre supérieure ont disparu. L'enfant est calme, d'aspect normal.

17 h. — P : 130. T : 17. Urticaire généralisée intense de

8

puis moins de 5 minutes.

18 h. 30. — Grandes plaques rouges avec intervalles de peau saine : il n'y a plus de papules urticariennes. P : 140. T : 15.

9

Le 20 mars. — L'éruption urticarienne a complètement disparu. L'état général de l'enfant est très satisfaisant. La température est tombée à $37^{\circ},5$. L'enfant a eu un vomissement vers 2 heures du matin. A midi, on injecte 30 c. c. de sérum antiméningococcique.

Le 21. — Ponction lombaire : 20 c. c. Injection de 30 c. c. de sérum antiméningococcique.

Le 22. — Hier à 16 heures, l'enfant, qui allait bien mieux, avait pu se lever sur son lit à plusieurs reprises et avait pris un peu de café au lait une demi-heure avant, est devenu subitement pâle, cirieux et a été pris de dyspnée. Vu par M. Porte au bout d'un quart d'heure, il avait un pouls très petit, inégal, irrégulier, peu accéléré dans l'ensemble. Ce ma-

tin, il reste pâle, assoupi, réagissant toutefois par des cris quand on veut le toucher. Il est nettement en chien de fusil. Respiration calme, régulière, sans Cheyne-Stokes, mais cœur assez irrégulier avec tendance au rythme foetal. Le pouls, également irrégulier, est de tension moyenne P : 92. Pas d'urticaire ; aucun élément éruptif. Urine spontanée, jaune, assez abondante. Pas de stertor.

Le 23. — Depuis hier, l'enfant est dans un état comateux assez marqué. A partir de 17 heures, il a été très agité. De plus, depuis ce moment, dix à quinze fois par heure il a été pris d'une rougeur très marquée de la face qui ne persistait qu'une minute pour disparaître ensuite brusquement. L'agitation a diminué peu à peu et est disparue ce matin. L'enfant est constipé et urine dans son lit. Pas d'albumine dans les urines. Ponction lombaire : 20 c. c. d'un liquide un peu louche. Injection de 30 c. c. de sérum antiméningococcique.

Le 24. — Hier après-midi l'enfant a somméillé et a continué à présenter des alternatives de rougeur et de pâleur de la face ; puis, vers 18 heures, il a été pris d'une crise convulsive très intense d'une durée d'un quart d'heure environ. Les membres supérieurs, figés dans une raideur très marquée, étaient secoués de petits mouvements toniques rapides, les yeux étaient fermés et l'enfant baillait fréquemment.

A 20 heures et à 21 heures, nouvelles crises d'aspect semblable à celle de 18 heures, mais d'une durée plus courte. Au cours de la nuit, trois autres crises très intenses, très prolongées : environ 20 minutes. Ce matin, l'enfant est plongé dans un état de torpeur complet. Cheyne-Stokes caractéristique. Pouls à 120. A midi, on fait une ponction lombaire, suivie d'une injection intra-veineuse de 30 c. c. de sérum antiméningococcique dans une veine du dos de la main droite. L'examen du liquide de la ponction, liquide incolore, à peine trouble, donne :

Lymphocytes : 26 0/0.

Polynucléaires : 74 0/0.

Pas de méningocoques, directement ni en culture.

Le 25. — Hier après-mid, l'enfant n'est pas sorti de son

coma. Le Cheyne-Stokes était très net, le pouls très rapide : 150.160. Toute la nuit, l'état du malade a été le même. Ce matin vers 7 heures, il a été pris d'une cyanose intense de la face, des membres supérieurs et de la poitrine. Les membres inférieurs ne semblent pas avoir été atteints d'asphyxie; ils avaient conservé leur teinte normale et remuaient sans cesse. L'enfant eut quelques secousses de toux non accompagnées d'expectoration. A partir de ce moment, la respiration devint sifflante et bien plus lente, mais encore avec des caractères de Cheyne-Stokes : la sœur cheftaine a compté des pauses d'une demi-minute. Le pouls, à ce moment, était incomptable et très irrégulier. L'enfant eut de convulsions de la face pendant une ou deux secondes, les yeux restant fermés, le corps immobile ; puis, quelques minutes après, à 7 h. 35, il mourait avec une cyanose intense.

La température prise une demi-heure avant la mort s'élevait à 42°,2.

Opposition à l'autopsie.

Ici, c'est quarante jours après la toute première injection que se produisent les accidents. Leur début est rapide et brutal : malgré les précautions prises (méthode anti-anaphylactisante de Besredka), deux minutes après l'injection on se trouve en présence de troubles vraiment angoissants : véritable choc cardio-vasculaire avec rougeur cutanée uniforme, générale ; baisse énorme de la pression artérielle, tachycardie, pouls incomptable. On note aussi des mictions abondantes, une petite toux incessante, des crachotements, des nausées, des vomissements, et un état presque comateux.

Les accidents ont commencé à 12 h. 06, une demie minute après l'injection d'un centimètre cube de sérum anti-méningococcique dilué dans du sérum physiologique et cependant à 13 h., à 14 h. 30 et à 15 h. 45, on peut injecter de petites quantités de sérum sans provoquer de nou-

veaux accidents. A 16 heures, on injecte 10 c. c. de sérum et à 17 heures se produit une urticaire généralisée, mais l'état général de l'enfant est satisfaisant ; tout est rentré dans l'ordre le lendemain matin et on peut, le 20 mars, injecter, sans incident, 30 c. c. de sérum. Quant à l'aggravation de l'état du sujet le 21 mars et les jours suivants, aggravation qui se termine par la mort, l'absence d'autopsie ne permet pas de dire si elle est due au choc anaphylactique ou à toute autre cause.

Dans l'observation que nous venons d'étudier tous les accidents ont été provoqués *par voie rachidienne* ; nous allons voir maintenant que des accidents analogues peuvent se produire lorsqu'on injecte le sérum *par la voie veineuse*.

OBSERVATION XIV. — M. Péhu. — Citée in La sérothérapie intra-veineuse de la méningite cérébro-spinale. Thèse de A. Lapierre, Lyon, 1919.

T... Marie, 4 ans, entre dans le service le 29 mars 1919. Rien de particulier dans les antécédents personnels et héréditaires. L'affection actuelle remonte au 25 mars ; elle a débuté par des douleurs abdominales violentes et des vomissements.

29 mars. — Enfant très abattue, couchée en chien de fusil, poussant des gémissements dès qu'on la mobilise. Raideur de la nuque assez marquée, signe de Kernig peu net, abolition des réflexes rotuliens. Strabisme interne. Vésicule d'herpès à la lèvre supérieure. Plus de vomissements. Tempér. du matin : 38°,8. La ponction lombaire donne 20 c. c. de liquide trouble, sans hypertension notable, présentant à l'examen une polynucléose très nette et quelques méningocoques intra-cellulaires. Injection intra-rachidienne de 30 c. c. de sérum.

30 mars. — Toute la nuit l'enfant a été très agitée, gé-

missant sans cesse. La raideur de la nuque n'a pas augmenté, mai l'état général s'est aggravé. Temp. : 40°. Pouls : 150. On retire par ponction lombaire 20 c. c. d'un liquide nettement hypertendu, très trouble, sirop d'orgeat, présentant un gros disque d'albumine, une polynucléose très marquée et des méningocoques nombreux. Injection intra-rachidienne de 30 c. c. et intra-veineuse de 40 c. c. de sérum antiméningococcique. L'injection intra-veineuse a été décidée en raison de la fièvre élevée et persistante et de l'agitation.

31 mars. — L'enfant va mieux ; elle a été calme toute la nuit. Ce matin, elle est relativement éveillée. La température est tombée de 40° à 38° et le pouls, encore rapide, de 150 à 130. La raideur de la nuque et du cou a un peu diminué. L'enfant peu s'asseoir sur son lit. Ponction lombaire : liquide très trouble, pas très hypertendu, à l'examen, albumineuse et polynucléose abondantes, méningocoques nombreux. Injections intra-rachidienne de 30 c. c. et intra-veineuse de 10 c. c. de sérum antiméningococcoque. Il n'est pas possible d'en injecter davantage en raison de la petitesse des veines et des mouvements de l'enfant.

1^{er} avril. — L'amélioration continue. Pas d'agitation, ni d'état somnolent. La température reste aux environs de 38° et le pouls à 130. La raideur du dos a rétrocedé d'une façon manifeste ; la petite malade peut s'asseoir sur son lit avec facilité, sans pousser des cris. Ponction lombaire : liquide moins hypertendu et surtout moins trouble. Polynucléaires nombreux, méningocoques plus rares. Injection intra-rachidienne de 30 c. c.

2^e avril. — Le mieux persiste. Pendant tout l'après-midi, l'enfant a été très éveillée, sans agitation ; puis elle a dormi toute la nuit. Ce matin elle dit bonjour et sourit. Plus de Kernig. Injection intra-rachidienne de 30 c. c.

3, 4 avril. — Même état.

5 avril. — La température a fait, hier soir, un saut à 39°,8, sans que l'enfant ait présenté aucun signe anormal. La nuit a été bonne et elle a pu dormir. Cematin, elle se plaint de souffrir de la tête, la raideur est plus marquée et le Kernig a réapparu. Pas de vomissements. Ponction lom-

baire : liquide trouble, polynucléose nette, méningocoques nombreux.

6, 21 avril. — Progressivement les raideurs s'atténuent et les signes méningés disparaissent ; néanmoins la température se maintient entre 38° et 38°,5. En même temps le liquide céphalo-rachidien se clarifie et devient stérile. La dernière injection intra-rachidienne est pratiquée le 14 avril

21 avril. — La température n'a toujours pas de tendance à baisser, bien que tous les signes méningés aient disparu. Ce matin, elle est encore à 38°,2. *On décide de pratiquer une injection intra-veineuse.*

10 h. 50. — *A peine 2 ou 3 c. c. de sérum antiméningococcique ont déjà pénétré dans la veine, c'est-à-dire trente secondes environ après le début de l'injection, l'enfant devient rouge, puis bleuâtre. En même temps, tout le visage se recouvre de nombreuses gouttes de sueur qui s'écoulent le long des joues. Les yeux sont injectés. Un liquide mousseux s'échappe des lèvres. La respiration est stertoreuse, l'état presque comateux. La rougeur signalée est uniforme, sans plaques, sans granité.*

10 h. 52. — Une minute environ après le début de ces accidents apparition d'une petite toux sèche, quinteuse, se reproduisant toutes les cinq ou six secondes et caractérisée par deux ou trois secousses respiratoires seulement.

10 h. 55. — Les sueurs ont disparu. La face est beaucoup moins rouge que précédemment. *Evacuation involontaire d'urines et de matières. Vomissement d'une petite quantité de liquide très mousseux. Le pouls n'est pas perçu à la radiale. A l'auscultation, le cœur bat rapidement (200 environ). Il n'est pas possible de prendre la tension artérielle en raison de la toux. La respiration est redevenue normale, non stertoreuse. On injecte 5 c. c. d'huile camphrée.*

11 heures. — La rougeur de la face a disparu ; la toux est toujours aussi fréquente. L'intelligence est complète, l'enfant répond aux questions qu'on lui pose. Le pouls n'est toujours pas perçu. Au cœur on note 160-180 battements.

11 h. 05. — L'aspect de l'enfant est normal, mais la toux persiste avec les mêmes caractères.

11 h. 15. — Le pouls commence à être perçu à la radiale,

très rapide à 160. Toux toujours aussi fréquente et empêchant de prendre la tension artérielle.

11 h. 20. — Pouls mieux perçu. La toux se fait de plus en plus rare. L'enfant se plaint d'avoir froid ; on l'enveloppe dans un drap chaud

11 h. 30. — La toux a disparu, on peut prendre la tension artérielle. T : $9 \frac{1}{2}$. Pouls : 160. L'enfant va bien.

8 $\frac{1}{2}$

12 h. — T : 13. Pouls : 130.

9

23 avril. — L'enfant va bien, les membres sont souples ; le Kernig négatif. Pas de vomissements. Cœur bien frappé Pouls régulier à 144. T : $14 \frac{1}{2}$.

9

25 avril. — La température baisse. Apparition de deux plaques à caractères urticariens sur le bras droit et une sur l'abdomen.

Le 1^{er} mai. — L'enfant est en voie de guérison.

Dans cette observation, les accidents surviennent seulement vingt-quatre jours après la première injection. Ils présentent une grande analogie avec ceux qui sont relatés dans l'observation précédente et se produisent très rapidement (30 secondes après le commencement de l'injection). Remarquons également que la quantité de sérum provocatrice des accidents, qui était de 1 c. c. en dilution dans 1 c. c. de sérum artificiel dans la première observation de M. Péhu, est encore ici très minime : 2 à 3 c. c. Notons enfin que, malgré la forme angoissante des phénomènes constatés, au bout d'une heure environ tout est rentré dans l'ordre.

OBSERVATION XV. — Weill, A Dufourt et Bertoye. — Influence heureuse d'un choc anaphylactique provoqué involontairement sur l'évolution d'une méningite cérébro-spinale à forme pyrétique cachectisante. Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 13 avril 1920.

Il s'agit d'une fillette de 17 mois entrée à la clinique infantile le 7 février pour une méningite que l'examen du liquide céphalo-rachidien rapporte au méningocoque. Les symptômes ont débuté quelques jours auparavant. Ils sont au grand complet : vomissements, convulsions, raideur de la nuque, Kernig, hyperesthésie, etc. La fièvre est à 39°, 40°, avec des rémissions matutinales.

Cette enfant est successivement traitée par des injections de sérum polyvalent administré par voie intra-rachidienne, par voie sanguine, par voie ventriculaire.

On obtient deux légères améliorations sitôt suivies de rechute. D'ailleurs la fièvre ne cède pas.

Au 8 mars, c'est-à-dire au bout d'un mois, durant lequel le sérum a été administré de toutes les façons possibles, l'état est le suivant : température à grandes oscillations, à type pseudo-paludéen, coupé de quelques rémissions ; persistance des signes méningés, du Kernig, de la raideur ; amyotrophie marquée avec fonte grasseuse, état cachectique faisant craindre une issue fatale très rapprochée. L'enfant refuse de boire. Le liquide retiré par voie lombaire est assez clair, mais on trouve des mononucléaires et quelques polynucléaires : pas de microbes depuis longtemps.

En présence de ce tableau, nous tentons de recourir encore à une injection intra-veineuse. Mais l'enfant se trouvant dans les conditions voulues pour éprouver de ce fait un choc anaphylactique (la dernière injection ayant eu lieu le 26 février dans les ventricules) nous désensibilisons le jour même (8 mars) par des injections sous-cutanées successives : $\frac{1}{2}$ c. c. de dilution au 1/100°, 1 c. c. de la même dilution, 1 c.c. et 2 c. c. de sérum pur. Nous pensons éviter tout accident.

Le 2 mars, nous injectons 15 c. c. de sérum par voie veineuse. Injection très lente. A peine est-elle terminée que se

produit un grand choc anaphylactique : vomissements répétés, opisthotonos série de convulsions durant vingt minutes, cyanose marquée, pouls non perçu, diarrhée aqueuse et fétide, mictions en séries ; dilatation pupillaire.

Traitement classique. Au bout de vingt minutes les pupilles redeviennent normales, le pouls réapparaît, la cyanose se cantonne aux lèvres, les convulsions sont remplacées par des trémulations, très marquées au niveau de la face, des lèvres. Les vomissements et la diarrhée cessent ensuite. La crise a été terminée en quatre heures.

L'examen du sang une demi-heure après le début des accidents montre : G. R., 3. 7 10. 000 ; G. B., 2. 500.

Et les auteurs ajoutent : « A la suite de ce choc brutal, la maladie céda brusquement. Le 11 mars, la température était à 37°. Les phénomènes méningés avaient complètement disparu : l'enfant dormait bien, mangeait bien, s'amusait dans son lit ».

Les accidents signalés dans cette observation sont analogues à ceux que nous avons notés dans les précédentes observations. Toutefois, nous devons remarquer que la quantité de sérum qui les a provoqués est ici, de même que dans l'observation de MM. Lesné et Besset, sensiblement plus élevée que celle qui a été employée pour les deux malades de M. Péhu. Peut-être des doses minimes auraient-elles suffi pour provoquer ces accidents.

Nous ne voulons pas terminer ce chapitre sans dire quelques mots de ce que M. Chiray appelle « le signe réflexe de la pyocéphalie » : « Après avoir fait dans les veines des malades une injection extrêmement minime de sérum antiméningococcique, soit un demi-centimètre cube, on déclenchait une série de phénomènes chaque fois identiques à eux-mêmes. De 10 à 30 secondes

après cette injection minime, la face était envahie par une rougeur extrêmement vive, qui prenait aux lèvres et aux oreilles une teinte violacée... La respiration devenait ample, quelquefois irrégulière, les battements du cœur se ralentissaient et le pouls était imperceptible. Cependant, après quelques minutes, la congestion de la face tendait à disparaître, le pouls et la respiration reprenaient un rythme normal, et le sujet revenait à son état antérieur. » Comme le dit M. Dopter, « la nature de ces accidents n'est pas douteuse ; ils relèvent uniquement de l'anaphylaxie » et tous les phénomènes que nous venons d'étudier le prouvent surabondamment.

Ajoutons enfin que MM. Bloch et Hébert (1918) signalent, à la suite d'injections intra-veineuses de sérum, l'apparition de petits accidents tels que frissons, ascensions thermiques et augmentation des phénomènes méningés survenait un temps variable (une demie-heure à quelques heures) après l'injection. De même M. P. Brodin (novembre 1920) mentionne, au sujet des accidents des injections intra-veineuses de sérum thérapeutique, l'apparition d'un choc survenant après une période d'incubation variable (entre une demie-heure et trois quarts d'heure), choc qui débute « par un frisson violent, parfois intense, avec claquement de dents, tremblement généralisé, contractions d'aphragmatiques, bientôt suivi d'une sensation de chaleur pénible, puis de sueurs profuses. La température s'élève pendant le frisson de 1 à 2° pouvant atteindre 41° et plus, puis retombe progressivement, parfois définitivement. » Ces phénomènes peuvent survenir aussi bien lors de la toute première injection que lors d'une réinjection ; ils se produisent

avec n'importe quel autre sérum que le sérum antiméningococcique et nous ne croyons pas que ces accidents aient un pronostic grave. Nous nous contentons donc simplement de les signaler, car ils ne nous paraissent pas rentrer dans le cadre de notre étude.

*
* *

En résumé, les accidents généraux graves de la réinjection sont caractérisés par des troubles très violents cardio-vasculaires, respiratoires et nerveux, se produisant immédiatement après l'injection d'une quantité de sérum qui peut être très minime. Ces troubles sont intenses, angoissants, mais durent peu et l'« orage terminé », tout rentre dans l'ordre.

Le diagnostic de ces accidents sera basé sur leur allure et sur leur évolution très caractéristiques. Ils ne sont généralement pas mortels. On observe de nombreuses guérisons. Quant aux cas de morts qui ont été signalés ou bien aucune autopsie n'a été faite et l'on ne peut par conséquent pas affirmer que la mort est due au choc anaphylactique, ou bien si l'autopsie a été pratiquée. (Observation de MM. Hutinel et Darré, *Journal Médical français*, 15 septembre 1910, p. 579, observation IV) il est bien difficile d'établir la part respective de ce qui revient au méningocoque, aux affections surajoutées (tuberculose, etc.) et enfin au sérum lui-même.

§ III. — HYPOTHÈSES PATHOGÉNIQUES

A. — L'absence d'autopsie (Observation de MM. Péhu, Lesné et Besset) ou l'existence d'autopsies très som-

mairement relatées (Observation de M. Debré), ne permettent pas d'établir une pathogénie certaine des accidents immédiats de la toute première injection. On a accusé soit la brusque décompression des centres nerveux lors de la ponction lombaire, soit leur compression, lors de l'injection, de produire ces phénomènes. On a aussi attribué les accidents à une intoxication brutale due à la mise en liberté des toxines méningococciques par le sérum bactéricide. En réalité, il est bien difficile d'admettre soit une action purement mécanique, soit une action purement toxique. Il nous semble, en effet, que s'il s'agissait d'une action purement mécanique les accidents seraient plus fréquents. Or, ils sont fort rares. D'autre part, la théorie de l'action néfaste de la mise en liberté brutale des toxines n'est pas applicable à tous les cas ; dans l'observation de M. Debré par exemple, elle ne peut pas être invoquée, le sérum antiméningococcique n'ayant aucune action sur le pneumocoque.

Nous pensons que ces accidents brusques peuvent être attribués à un choc protéique provoqué par l'injection d'un sérum hétérogène à des sujets doués d'une sensibilité spéciale et, comme dans la très grande majorité des cas les accidents se produisent chez des malades atteints de méningite grave, que ce choc peut être favorisé par les lésions méningées et des centres nerveux causées par le méningocoque.

B. — Les accidents graves de la réinjection peuvent être considérés, croyons-nous, comme des manifestations anaphylactiques générales. Cela nous semble prouvé : 1° par la similitude de ces accidents avec les résultats expérimentaux obtenus par MM. Portier et Richet :

nécessité d'une période d'incubation, accidents produits avec des doses minimales, allure générale des phénomènes résistance définitive et guérison du sujet s'il peut supporter l'influence nocive immédiate ; 2° par l'analogie entre les accidents provoqués par la voie rachidienne et ceux provoqués par la voie veineuse. Or on sait, depuis les travaux de MM. Netter et Debré, que le sérum injecté par la voie rachidienne pénètre d'une façon rapide et massive dans la circulation générale.

Quelle est la nature intime de ces manifestations générales ? Il s'agit vraisemblablement, suivant les travaux récents de MM. Vidal, Abrami et Brissaud (1920) d'un choc survenant chez des sujets sensibilisés et caractérisé par un brusque changement dans l'équilibre physique des humeurs.

CHAPITRE III

TRAITEMENT

Ainsi que nous le disons au début de ce travail, les accidents graves que nous venons d'étudier sont rares. Le médecin, néanmoins, devra toujours penser à la possibilité de leur apparition et être prêt soit à les éviter, soit à les combattre. Le traitement de ces accidents doit donc être préventif et curatif.

§ I. — TRAITEMENT PRÉVENTIF

Il faut tout d'abord savoir que certains sujets sont particulièrement sensibles à l'action de toute sérothérapie quelle qu'elle soit :

1° Les malades chez lesquels on a déjà constaté au cours d'une sérothérapie antérieure quelconque des symptômes de sensibilisation (érythèmes, arthralgies, fièvre, albuminurie).

2° Les tuberculeux, les urticariens, les asthmatiques.

Ceci posé, deux cas sont à considérer :

A. — Un malade atteint de méningite cérébro-spinale ne présente aucune des susceptibilités que nous venons de signaler. On est en droit, dans ce cas, de lui appliquer

le traitement sérothérapique préconisé par Rosenau et Anderson, Besredka, etc., à savoir : lui faire systématiquement, pendant trois à quatre jours consécutifs, des injections intra-rachidiennes de sérum antiméningococcique à fortes doses (20 à 40 c. c. chez l'adulte, 15 à 30 chez l'enfant, selon la gravité de l'affection). Dans la majorité des cas on obtiendra ainsi la guérison rapide du malade avant que l'état anaphylactique ait pu s'établir. Au point de vue technique, on se servira toujours de sérum chauffé (sérum français de l'Institut Pasteur) la chaleur diminuant la toxicité du sérum, et on poussera l'injection très lentement. Enfin, par surcroît de précautions, on peut, de plus, administrer au malade du chlorure de calcium, 1 à 3 gr. selon l'âge (Whright et Netter) ou bien du lactate ou du citrate de calcium, 1 gr. (Arloing), la veille et le jour de l'injection ainsi que les deux jours suivants. Le lactate ou le citrate de calcium semblent plus efficaces, comme médicaments préventifs des accidents sériques, que le chlorure et ont, en outre, l'avantage d'être mieux tolérés en cas de diminution de la perméabilité rénale.

B. — Un malade atteint de méningite cérébro-spinale peut être considéré comme susceptible de présenter soit une des dyscrasies signalées plus haut, soit une sensibilité spéciale au sérum. On lui appliquera tout d'abord la méthode de la vaccination subintrante de Besredka, c'est-à-dire qu'on lui injectera successivement par voie veineuse ou rachidienne, 1, 1, 1, puis 2 c. c. de sérum an-

$\frac{1}{4} \quad \frac{1}{2}$

timéningococcique, avant de faire l'injection massive.

Selon les conseils de M. P. Brodin (1920), conseils basés sur des travaux de cet auteur en collaboration avec MM. Richet et Saint-Girons, on diluera le sérum dans neuf fois son volume de NaCl à 8 o/o. Ce procédé a déjà été indiqué par M. Besredka, mais M. Brodin fait remarquer que le sérum salé physiologique agit ici non seulement comme procédé de dilution, mais aussi comme produit antianaphylactisant.

La vaccination subintrante, si elle n'évite pas toujours les accidents, semble, en tous cas, améliorer beaucoup leur pronostic.

L'emploi des anesthésiques, qui ont été préconisés comme substances antianaphylactiques, ne nous semble pas être entré dans la pratique et le seul cas que nous connaissons est celui du malade de MM. Nové-Josserand et Langeron et dans lequel l'anesthésie n'a pas empêché la mort subite.

§ II. — TRAITEMENT CURATIF

Un malade atteint de méningite cérébro-spinale est traité par le sérum antiméningococcique et, malgré toutes les précautions prises, a au cours du traitement un accident du type de ceux que nous avons décrits dans notre étude.

A. — En cas d'accidents méningés simples ou accompagnés d'autres symptômes, deux éventualités peuvent se produire :

a) Il n'y a pas de méningocoques dans le liquide céphalo-rachidien : dans ce cas là les injections de sérum

devront être abandonnées et le malade guérira le plus souvent.

b) Il y a des méningocoques : la conduite à tenir est alors délicate : si on continue le sérum on expose le malade à des accidents encore plus graves ; si on ne le continue pas, le méningocoque pullulera.

Nous croyons que, dans ce cas, on peut employer la sérothérapie antiprécipitine préconisée par MM. F. Ramond et de la Grandière. Partant de l'hypothèse que nous avons signalée à la fin de notre chapitre premier, ces auteurs mélangent pendant plusieurs heures 3 c. c. de liquide céphalo-rachidien aseptique du malade à 3 c. c. de sérum de cheval quelconque, puis ils injectent le tout sous la peau et répètent la même injection 2 à 3 jours après. Cette méthode a à son actif d'incontestables succès et peut être employée. Toutefois il est bien évident que, lorsque les accidents sont dus à une action purement irritative du sérum, cette méthode est inopérante. Nous croyons donc que dans le cas de recrudescence de symptômes méningés coïncidant avec la présence de méningocoques, il n'y a qu'à continuer purement et simplement la sérothérapie, les cas de mort par méningite sérique irritative banale étant certainement infiniment plus rares que les cas de mort par méningite à méningocoques.

B. — En cas d'accidents du type Portier et Richet, il faut tout d'abord, c'est évident, lutter contre les troubles angoissants qui se produisent brutalement. Plusieurs médications ont été conseillées : injections d'huile camphrée ou de caféine, injections intra-musculaires d'éther, respiration artificielle, tractions rythmées de la langue,

flagellations, frictions alcoolisées, injections d'adrénaline, inhalations ou injections d'oxygène. Tous ces moyens sont efficaces et pourront être employés le cas échéant, mais nous insistons tout particulièrement sur la médication par l'adrénaline qui est un médicament de premier ordre pour lutter contre l'hypotension et le collapsus. On emploiera un centimètre cube de la solution de chlorhydrate d'adrénaline au $\frac{1}{1000}$ du Codex.

1000

La crise une fois passée, la conduite à tenir sera différente selon que le liquide céphalo-rachidien contient ou non des méningocoques. S'il n'y a pas de méningocoques, cesser les injections de sérum. S'il y a des méningocoques, faire précéder l'injection massive suivante de petites injections pour tâter la sensibilité du malade et continuer les injections massives si aucune autre accident sérieux ne se produit.

Naturellement, les injections devront toujours être pratiquées selon la technique que nous avons indiquée en étudiant le traitement préventif, c'est-à-dire : sérum français ; injection poussée très lentement ; médication calcique adjuvante.

*
* *

Avec ce traitement préventif et curatif, on arrivera dans la très grande majorité des cas à éviter les accidents graves ou mortels, mais il faut bien savoir que, dans l'état actuel de nos connaissances, il nous est absolument impossible de compter sur l'efficacité absolue de telle ou telle médication que nous venons de préconiser.

CONCLUSIONS

La sérothérapie antiméningococcique peut provoquer des accidents graves, à la vérité rares, qui ne sauraient diminuer la valeur de cette méthode, mais qu'il importe de ne pas ignorer.

Envisagés au point de vue de leur allure et de leur évolution cliniques, ces accidents peuvent être classés en deux groupes : accidents méningés et accidents généraux du type Portier-Richet.

Le premier groupe se caractérise par l'apparition plus ou moins précôce de phénomènes méningés (contractures, algies rachidiennes et des membres, signe de Kernig, hyperthermie). Ils simulent une rechute de la méningite cérébro-spinale elle-même. Nous possédons cependant des moyens de les distinguer : l'état cytologique, chimique et bactérien du liquide céphalo-rachidien, ainsi que la relation directe entre l'injection sérique et les phénomènes méningés. Ils peuvent revêtir des formes un peu différentes :

- a) Ils se montrent en général après une ou plusieurs injection de sérum et consistent uniquement en des phénomènes méningés à allure le plus souvent curable ;
- b) Avec eux coïncide parfois une éruption cutanée sérique ;

c) Dans quelques cas, rares, aux signes méningés s'ajoutent des signes bulbaires (angoisse, dyspnée, etc.) qui peuvent avoir une terminaison mortelle.

Ces manifestations paraissent dûes à l'action irritative ou toxique sur les méninges enflammées d'un sérum hétérogène : qu'il s'agisse d'une inflammation simple, banale, ou que cette action soit réalisée progressivement par le mécanisme de l'anaphylaxie.

Le deuxième groupe comprend des observations dans lesquelles, lors des injections secondes et même lors de l'injection première, à la façon de « réactions générales du premier quart d'heure » apparaissent des phénomènes comparables à ceux de choc anaphylactique. On les a notés avec une fréquence à peu près égale lors des injections dans le névraxe ou par voie intra-veineuse. Leur évolution est impressionnante, mais leur terminaison est, en général, heureuse.

La séparation en groupes distincts de ces accidents est pratiquement nécessaire, car elle dicte la médication préventive ou curative qu'il faut leur opposer.

VU :

Le Président de la thèse,
MOURIQUAND.

VU :

Pr Le Doyen,

L'Assesseur : J. LÉPINE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Lyon, le 16 Décembre 1920.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université

Pour le Recteur et par délégation,

Le Vice-Président du Conseil de l'Université,

Albert WADDINGTON.

BIBLIOGRAPHIE

- Ausset. — Observation d'accidents anaphylactiques chez un enfant atteint de méningite cérébro-spinale. Premier Congrès de pédiatrie, Paris, 29-30 juillet 1910.
- Besredka. — Nombreux travaux et mémoires mentionnés dans son livre « Anaphylaxie. Antianaphylaxie », Masson et C^{ie}, 1917.
- Blanchet (A.-F.-G.) — « Contribution à l'étude de l'anaphylaxie ». Thèse de Paris, 1909.
- Bloch et Hébert. — Résistance du méningocoque au traitement sérique intra-rachidien. « Presse Médicale », 4 juillet 1918.
- Bretonville. — Méningite cérébro-spinale. Injection de sérum. — Accidents anaphylactiques. — Mort. Société de Médecine militaire française, 1910, n° 14, p. 382.
- Brodin (P.) — Les accidents des injections intra-veineuses de sérum thérapeutique. — Possibilité de les atténuer par l'adjonction de chlorure de sodium. « Presse Médicale », 10 novembre 1920.
- Courtois-Suffit et Dubosc. — Sur un cas de mort par accidents sériques chez un malade atteint de méningite cérébro-spinale et traité par le sérum de Flexner. Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 31 décembre 1909.
- Courmont (P.) — Article « Anaphylaxie » dans son « Traité de pathologie générale », 1911.

- Currie. — Réactions anormales au sérum de cheval au cours du traitement de la méningite cérébro-spinale. « Journal of Hygiène », 1908, volume VIII, p. 457.
- Debove. — Insuccès de la sérothérapie dans la méningite cérébro-spinale. « Correspondant Médical », juillet 1910, n° 374.
- Debré (R.) — « Recherches épidémologiques, cliniques et thérapeutiques sur la méningite cérébro-spinale. » Thèse de Paris, 1911.
- Delahet. — Sur un cas de méningite sérique post méningococcique. Traitement par vaccination antisérique. Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 22 octobre 1920.
- Dopter. — Nombreux travaux et mémoires. Consulter « Diagnostic et traitement de la méningite cérébro-spinale », 1 vol., J.-B. Baillière et Fils, 1918.
- Dubosc. — Les accidents de la sérothérapie antiméningococcique Thèse de Paris, 1911.
- Grysez et Dupuich. — Accidents d'anaphylaxie au cours du traitement d'une méningite cérébro-spinale par le sérum antiméningococqué. Essai de vaccination antianaphylactique. Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 22 mars 1912.
- Hutinel. — Sérothérapie et anaphylaxie dans la méningite cérébro-spinale. « Presse Médicale », 2 juillet 1910.
- Hutinel et Darré. — Les accidents d'anaphylaxie sérique dans la méningite cérébro-spinale. « Journal Médical Français », 15 septembre 1910.
- Lapierre (A.) — « La sérothérapie intra-veineuse de la méningite cérébro-spinale ». Thèse de Lyon, 1919.
- Letounowska (Mlle). — « La méningite cérébro-spinale dans la région lyonnaise » (hiver 1914-1915). Thèse de Lyon, 1915.
- Ménétrier et Mallet. — Méningite cérébro-spinale à méningocoques. Traitement sérothérapique prolongé. Accidents d'intoxication sérique par intolérance ou ana-

phylaxie. Guérison. Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 28 mai 1909.

Netter. — Nombreux travaux et mémoires qu'on trouvera principalement dans son livre avec M. Debré (1911). Ajouter : « Sérothérapie de la poliomyélite », Archives de Médecine des enfants, janvier 1916.

Netter et Debré. — « La méningite cérébro-spinale », 1 vol., Masson et C^{ie}, 1911.

Péhu et Durand. — Accidents immédiats, graves, du type anaphylactique provoqués par des réinjections de sérum antiméningococcique. Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 6 mai 1919.

Péhu et Durand. — Les réactions générales « du premier quart d'heure », dans les réinjections sériques. Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, juin 1919.

Péhu et Durand. — Recherches cliniques sur les phénomènes observés dans les réinjections sériques. « Annales de Médecine », mai 1920.

Ramond (F.) et de la Grandière. — Des inconvénients de la sérothérapie continue et prolongée des méningites cérébro-spinales. Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 21 juillet 1916.

Richet (Charles). — Nombreux travaux et mémoires. Indications bibliographiques très complètes dans son livre « L'Anaphylaxie », 1 vol., Falcan, 1914.

Richet, Brodin et Saint-Girons. — Une nouvelle méthode d'anti-anaphylaxie. (Méthode métatrophique). « Revue de Médecine », 1920, n° 1.

Salebert. — Sur un cas de méningite cérébro-spinale épidémique. Accidents sériques. Anaphylaxie. Guérison. Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 9 juillet 1909. (Présenté par M. Netter).

Sicard. — Méningite sérique et anaphylaxie après sérothérapie rachidienne. « Presse Médicale », 1910, n° 95, p. 181.

- Sicard. — La méningite sérique. « Journal Médical Français », 25 juin 1911.
- Sicard et Salin. — Réactions méningées consécutives aux injections arachnoïdiennes lombaires de sérum de cheval et de sérum artificiel. Société de Biologie, 19 mars 1910. « Journal de Médecine de Paris », 2 avril 1910.
- Sicard et Salin. — Histologie des réactions méningées aseptiques provoquées chez l'homme. Société de biologie, 25 juin 1910. « Revue Neurologique », 1910, n° 13.
- Sicard et Salin. — Réactions méningées après sérothérapie rachidienne dans un cas de méningite cérébro-spinale. Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 28 juillet 1910.
- Sicard et Salin. — La méningite sérique et les accidents anaphylactiques après sérothérapie rachidienne. Congrès de médecine, octobre 1910.
- Vigot. — A propos de deux cas de méningite cérébro-spinale épidémique, arthrites à méningocoque, accidents mortels d'anaphylaxie sérique. « Gazette des Hôpitaux », 1910, n° 145.
- Wavelet. — Une observation de méningite sérique aseptique. « Année médicale de Caen », 1910, n° 8.
- Weil (M.-P.) — Les hyperglychorachies non diabétiques. « Annales de Médecine », 1918, Tome V, n° 5.
- Weill, A. Dufourt et Bertoye. — Influence heureuse d'un choc anaphylactique provoqué involontairement sur l'évolution d'une méningite cérébro-spinale à forme pyrétique cachectisante. Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 13 avril 1920.
- Widal et Philibert. — Epanchement puriforme aseptique des méninges avec polynucléaires intacts. Bénignité du pronostic. « Bulletin de l'Académie de Médecine », 30 avril 1907, p. 554.
- Widal et Brinaud. — Epanchement puriforme aseptique des méninges avec polynucléaires histologiquement intacts. Bénignité du pronostic immédiat. Guérison malgré l'intensité et la longue durée des troubles

méningés. Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 1909. p. 363.

Widal. — Les épanchements puriformes aseptiques des méninges avec polynucléaires histologiquement intacts. Bénignité du pronostic immédiat. « Revue Mensuelle de Médecine interne et de Thérapeutique », avril 1909, n° 1.

Widal, Abrami et Brissaud. — Etude sur certains phénomènes du choc observés en clinique : signification de l'héméoclasie. « Presse Médicale », 3 avril 1920.







